

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1930-1931

N° 10

Essais de Culture de la Digitale

(*Digitalis purpurea* L.)

THÈSE

pour l'obtention

du Diplôme de Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

Présentée et soutenue le 24 Mars 1931

PAR

M. LEFRANÇOIS Auguste

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

JURY { MM. PERROT, Président,
GORIS, Professeur,
MASCRÉ, Agrégé.

SAINT-LO
IMPRIMERIE RENÉ JACQUELINE
23, RUE DES IMAGES, 23

1931



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1930-1931

N° 40

Essais de Culture de la Digitale

(*Digitalis purpurea* L.)

THÈSE

pour l'obtention

du Diplôme de Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

Présentée et soutenue le 24 Mars 1931

PAR

M. LEFRANÇOIS Auguste

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

JURY { MM. PERROT, Président,
GORIS, Professeur,
MASCRÉ, Agrégé.

SAINT-LO
IMPRIMERIE RENÉ JACQUELINE
23, RUE DES IMAGES, 23

1931

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. RADAIS, Doyen, O. *, * I.

PERROT, Assesseur, O. *, * I.

G. DURSENT, Secrétaire, *, * I.

PROFESSEURS

MM. RADAIS, O. *, * I. Cryptogamie et Micro-
biologie.

BÉHAL, Membre de l'Institut,

G. O. *, * I.

Chimie organique.

PERROT, O. *, * I.

Histoire naturelle des
Médicaments.

COUTIÈRE, O. *, * I.

Zoologie.

LEBEAU, O. *, * I.

Pharmacie chimique.

GUERBET, *, * I.

Toxicologie.

BOUGAULT, *, * I.

Chimie analytique.

GORIS, *, * I.

Pharmacie galénique.

GUÉRIN, *, * I.

Botanique générale.

TASSILLY, *, * I.

Physique.

DAMIENS, *, * I.

Chimie minérale.

HÉRISSEY, O. *, * I.

Chimie biologique.

SOMMELET, *, * I.

Hydrologie et Hygiène.

Professeurs honoraires : MM. A. VILLIERS, *, * I, GRIMBERT, *, * I.
et DÉLÉPINE, O. *, * I.

CHARGÉS DE COURS

MM. Marc HONNORAT, *, * I. Législation et Déontologie pharmaceutiques.

LUTZ, *, * I.

Cryptogamie.

BAUNOY, O. *, * I.

Pharmacodynamie.

FABRE, *, * I.

Minéralogie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. LUTZ, *, * I.

MM. PICON, *, * I.

MM. BACH, *, * I.

LAUNOY, O. *, * I.

FABRE, *, * I.

BEDÉL, *, * I.

DELABY, *, * I.

MASCRÉ, *, * I.

RÉGNIER, *, * I.

FLEURY, *, * I.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. BEDÉL, *, * I., agrégé, chargé des

T. P. de 1^{re} année

Chimie générale.

FABRE, *, * I. et RÉGNIER, *, * I.,

agrégés, chargés des travaux de

Chimie analytique.

SOUÈGES, *, * I.

Micrographie.

LEROUX, *, * I.

Physique.

DEVAL, *, * I.

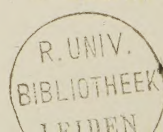
Microbiologie.

DELABY, *, * I., PICON, *, * I., et

FLEURY, *, * I., agrégés, chargés des

Travaux généraux de 4^e année.

Bibliothécaire en Chef : M. BEAULIEUX, *, * I.



A MONSIEUR LE PROFESSEUR EM. PERROT

Membre de l'Académie de Médecine

Membre de l'Académie d'Agriculture

Directeur de l'Office national des Matières premières végétales

Officier de la Légion d'Honneur

Très respectueux hommage.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GORIS
Directeur de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. MASCRÉ
Pharmacien des Hôpitaux de Paris

En témoignage de reconnaissance.

A MON MAITRE DE STAGE M. B. HEBERT

Docteur en Pharmacie

*En souvenir de ses premières leçons et du
haut exemple de conscience professionnelle
qu'il m'a donné.*

A MON PÈRE

A MA FEMME

A MES ENFANTS.

INTRODUCTION

Depuis plusieurs années, M. le Professeur PERROT s'efforce de résoudre les diverses questions qui se posent à propos de la Digitale. Ce problème est extrêmement complexe et les inconnues à dégager sont en nombre élevé. Les unes concernent la composition chimique de la drogue, d'autres son essai physiologique, d'autres enfin, d'ordre géographique, géologique et culturel, ont trait à la récolte et à la production de la Digitale. Le problème s'étend encore, étant donné que les mêmes questions se posent pour diverses espèces qui possèdent, comme le *Digitalis purpurea*, des propriétés pharmacodynamiques pouvant justifier l'emploi de certaines d'entre elles (*Digitalis lanata*, en particulier) dans la Thérapeutique.

C'est surtout au problème chimique que, jusqu'à présent, se sont attachés M. le Professeur PERROT et ses collaborateurs. C'est ainsi que M. DUGUÉ (1) a étudié la digitine, extraite autrefois par NATIVELLE. Avec le Dr BOURCET, il a montré que ce principe, considéré par NATIVELLE comme un glucoside défini, est en réalité un mélange de deux substances : un glucoside très voisin de la digitonine et une substance non glucosidique identique à la gitogénine de WINDAUS et SCHNECKENBURGER.

Dans le même laboratoire, M. A. FOURTON a montré :
1° que l'acide digitalique de MORIN est en réalité de l'acide succinique ;

(1) G. DUGUÉ. — Etude de la digitine. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1928.

2° que l'acide antirrhinique est un mélange d'acides isovalérianique, butyrique, propionique, acétique et formique.

3° que la Digitale renferme de l'acide férulique et de l'acide caféique, constituants du « tannoïde » de la Digitale (1).

Mais les résultats les plus intéressants concernent les substances actives de la Digitale.

NATIVELLE avait extrait, le premier, un principe défini : la *digitaline cristallisée*. Quelques années plus tard, SCHMIEDEBERG isolait la *digitoxine*. A la suite de toutes les recherches qui ont été faites, il n'est plus permis de douter de l'identité de ces deux glucosides et, conformément à la règle de priorité, c'est le nom de *digitaline cristallisée* qui devrait être conservé.

En outre de ce principe fondamental, des recherches plus récentes ont abouti à l'extraction de deux produits nouveaux : la *gitoxine* de WINDAUS ou *bigitalinum* de CLOETTA et le *gitalinum cristallisatum* de CLOETTA.

Ce sont, comme la digitaline cristallisée, des corps contenant du digitoxose ; ils diffèrent du glucoside type de NATIVELLE par leurs « génines », d'ailleurs très voisines de la *digitoxigénine*.

Ces trois glucosides et leurs génines constituent les principes actifs actuellement connus du *Digitalis purpurea* ; parmi eux, la digitaline est de beaucoup le plus actif.

Il semblerait donc que le problème des principes actifs de la Digitale soit entièrement résolu, si des faits nouveaux n'avaient été apportés par les recherches de M. le Professeur PERROT et du Dr BOURCET.

En effet, ces auteurs n'ont pu extraire de feuilles de Digitale stabilisées, ni d'« intraits » préparés à partir de cette matière première, la digitaline cristallisée. Cependant, feuilles et intraits possédaient une activité extrêmement satisfaisante. Ces auteurs sont donc amenés à considérer que sans doute la digitaline cristallisée est constituée par un produit provenant

(1) A. FOURTON. — Sur les acides de la Digitale. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1929.

de la « cassure » d'un complexe initial représentant le véritable principe actif de la drogue. Ils ont réussi, à partir d'un intrait, par conséquent d'une matière première de même composition que la drogue fraîche, à obtenir un produit qu'ils appellent « totum digitalique », très probablement identique au complexe initial. Ce produit est une association de principes glucosidiques et de substances tannoïdes, dans laquelle ont été caractérisés aussi l'acide caféique et la potasse. Nous aurons l'occasion, dans le chapitre V de notre travail, d'insister sur l'importance théorique et pratique de ces faits.

Le deuxième problème à envisager est celui de l'essai physiologique de la drogue. Depuis longtemps, dès les premiers essais d'ordre physiologique qui ont été effectués, on a remarqué que l'activité pharmacodynamique n'est pas en rapport avec la teneur en digitaline cristallisée. Depuis, de très nombreux travaux ont été consacrés à l'établissement d'une méthode biologique d'essai de la Digitale. Nous les exposerons plus longuement. Ce que nous tenons à dire ici, c'est que quelle que soit la méthode d'essai employée, elle présente des difficultés considérables d'ordre matériel, parce qu'elle exige pour chaque dosage plusieurs animaux, d'où, pour une étude approfondie, la nécessité de recherches très longues, très dispendieuses et par conséquent difficilement réalisables. A ce point de vue, M. le Professeur PERROT souhaite vivement que des progrès soient réalisés, permettant aux chercheurs la continuation des travaux entrepris.

Quoiqu'il en soit, qu'il s'agisse de teneur en digitaline ou d'activité physiologique, des feuilles de Digitales récoltées en des lieux différents, à des moments divers et à des périodes variables de la végétation sont extrêmement inégales.

Aussi est-il difficile d'obtenir régulièrement, par cueillette, des produits de valeur approximativement constante. Dans un même endroit, d'une année à l'autre, les Digitales récoltées peuvent présenter de grosses différences dans leur teneur glucosidique ou leur toxicité. Il y a donc, là encore, lieu à de nombreuses recherches afin d'établir quels facteurs naturels :

constitution du sol, variations climatériques, altitude, etc., influent sur la valeur du produit.

Ajoutons que les conditions dans lesquelles la Digitale a été desséchée modifient, dans des proportions parfois considérables, la valeur du produit.

Enfin, se présente la question de la production culturale de la Digitale.

Comme nous l'avons dit plus haut, ce n'est pas seulement au sujet du *Digitalis purpurea* que se posent toutes ces questions mais aussi à propos d'autres espèces, comme le *Digitalis lanata* sur lequel M. le Professeur PERROT, MM. BOURCET et HAMET viennent tout récemment d'attirer l'attention.

Comme on peut le voir, il y a là un problème extrêmement vaste à résoudre, à la solution duquel doivent concourir chimistes, pharmacologues, thérapeutes et même, sur certains points, botanistes et agronomes. M. le Professeur PERROT, depuis plusieurs années, s'est attaché à l'étude de toutes ces questions et déjà les résultats acquis sont d'un intérêt évident. Il y a beaucoup à faire encore, et les recherches continuent.

Pour notre part, nous nous sommes spécialement attaché à l'étude de la culture du *Digitalis purpurea*. M. le Professeur PERROT, qui nous a indiqué ce sujet de travail, nous a constamment guidé avec la plus grande bienveillance. C'est à ses conseils que nous devons de pouvoir présenter ici quelques résultats qui ne lui ont pas paru dénués de tout intérêt. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

M. le Professeur A. GORIS, Directeur de la Pharmacie centrale des Hôpitaux de Paris, a bien voulu nous faire l'honneur de faire partie du Jury de notre thèse. Nous l'en remercions respectueusement.

M. le Professeur Agrégé MASCRÉ, dont nous avons été autrefois l'interne, a suivi de très près ce travail et ses conseils nous ont été particulièrement précieux. Nous l'assurons ici de toute notre reconnaissance.

Nous ne voudrions pas oublier M. le D^r R. WEITZ, Assistant au laboratoire de Matière Médicale à la Faculté de Pharmacie de Paris, qui nous a fait profiter de ses profondes connaissances et nous fut d'un utile secours.

M. J. CLÉMENT, notre Confrère et Camarade à l'Armée d'Orient, a bien voulu mettre à notre disposition toute sa compétence en matière d'engrais pour nous établir les formules d'amendements chimiques utilisés. Nous l'en remercions bien sincèrement.

Nous remercions également M. HÉLIE, propriétaire à Coutances et MM. Raymond et Maurice GUILLON, industriels à Saint-Lo, qui très gracieusement nous ont prêté les terrains d'expériences ; MM. BOULANGER-DAUSSE, qui nous ont initié à la pratique de la stabilisation ; nos Confrères MM. BÉHA, Pharmacien à Belfort, et GOGUYER-DESSAGNES, Pharmacien à Dun-le-Palleteau, qui nous ont procuré les plantes ; M. CHOTARD, Directeur de l'Ecole Normale d'Instituteurs de Saint-Lo, M. VALLÉE, Econome et M. MAHAUT, Professeur de Sciences à la même Ecole, dont les renseignements nous ont été utiles.

CHAPITRE I

Le genre *Digitalis*

Le genre *Digitalis*, créé en 1700 par TOURNEFORT et maintenu en 1735 par LINNÉ, appartient à la famille des Scrofulariacées, où il se range dans la 3^e tribu, celle des Rhinanthées, caractérisée par une corolle zygomorphe à étamine postérieure avortée (différence avec les Verbascées), des pétales postérieurs internes dans la préfloraison (différence avec les Antirrhinées).

Les genres les plus voisins sont : *Scoparia*, *Capraria*, *Camptoloma* et *Isoplexis*.

Les caractères généraux du genre *Digitalis* sont : Calice profondément divisé en 5 lobes inégaux ; corolle tubuleuse en cloche, rétrécie à la base, à limbe oblique et à 2 lèvres peu distinctes, la supérieure échancrée ou entière, l'inférieure à 3 lobes inégaux ; 4 étamines didynames, anthères à 2 loges divergentes s'ouvrant en long ; style filiforme, à stigmate bifide ; capsule ovale-acuminée, à 2 loges polyspermes, s'ouvrant en 2 valves (1).

Fleurs purpurines ou jaunâtres, grandes, en grappes terminales unilatérales ; feuilles grandes, alternes, entières, dentées ou crénelées, selon les espèces ; plantes herbacées à tiges robustes, dressées, simples.

Le genre *Digitalis* comprend environ 25 espèces, originaires pour la plupart de l'Europe méridionale et centrale, de l'Asie mineure et de la région du Caucase. Les 3 seules que l'on ren-

(1) H. COSTE. — Flore de la France, de la Corse et des contrées limitrophes. Paris, 1906, III, p. 25.

contre en France à l'état naturel sont : *D. purpurea* L., *D. ambigua* Murr. et *D. lutea* L.

Plusieurs espèces sont spéciales à la péninsule ibérique, d'autres aux îles Canaries, aux Baléares, le *D. atlantica* Pomel à l'Afrique du Nord, le *D. sibirica* Lindl. à la Sibérie. L'espèce la plus orientale serait le *D. cochinchinensis*, signalé en 1791 par LOUREIRO.

La Digitale pourpre, qui est une espèce eu-atlantique, s'est répandue assez facilement dans l'Europe moyenne et même jusque dans le Sud de la péninsule scandinave.

En Allemagne, on ne la trouve pas à l'Est de l'Elbe, mais elle est présente en Bohême, en Hongrie, en Istrie et dans quelques régions de la Russie.

Elle n'existe pas à l'état sauvage en Suisse, ni dans le reste des Alpes ; elle y est souvent remplacée par le *D. lutea*.

Depuis des siècles, elle est cultivée comme ornementale dans les jardins. Le professeur J. DOMINGUEZ rapporte que les Jésuites l'avaient introduite au Chili dès la fin du 17^e siècle.

W. J. WELDING (1) dit que la Digitale était cultivée dès le début du 19^e siècle aux Etats-Unis, où on l'utilisait à la fois pour ses vertus médicinales et comme plante ornementale. Elle s'est même répandue hors des jardins et on la trouve maintenant à l'état subspontané dans quelques districts montagneux des Etats-Unis, ainsi qu'en Colombie britannique.

Nous donnons ci-contre la répartition systématique des diverses espèces de Digitales, d'après W. HIMMELBAUR et E. ZWILLINGER (2), répartition fondée sur les caractères morphologiques externes et sur les caractères anatomiques.

Nous avons ajouté à ce tableau, dans une colonne spéciale la synonymie des principales espèces, telle qu'elle est donnée

(1) W. J. WELDING. — *Thèse*, Philadelphie, 1833 et *Journ. Pharm.*, 1834, 20, p. 98.

(2) W. HIMMELBAUR et E. ZWILLINGER. — *Formenkreise in der Gattung Digitalis* L. *Biologia generalis*, 1927, 3, p. 682-683.

par les ouvrages de Botanique systématique, par l'*Index Kewensis* en particulier (1).

À la suite de leurs recherches, ces auteurs subdivisent ainsi le genre *Digitalis* :

Genre *Digitalis*

Sous-genre *Isoplexis*.

- D. sceptrum* L.
- D. canariensis* L.

Sous-genre *Eudigitalis*.

Section Iberica.

Sous-section *Laciniatae*.

- D. laciniata* Lindl.
- D. obscura* L.

Sous-section *Purpureae*.

- D. minor* L.
- D. amandiana* Samp.
- D. mariana* Boiss.
- D. Thapsi* L.
- D. dubia* Rodr.

D. purpurea L.

D. ambigua Murr.

D. sibirica Lindl.

D. ciliata Trautv.

- D. alba* Schrank.
- D. carnea* Meig.
- D. libertiana* Dum.
- D. nevadensis* Kunze.
- D. speciosa* Salisb.
- D. tomentosa* Hofm. et Link.
- D. flava* Georgi.
- D. grandiflora* Lam.
- D. magniflora* Mill.
- D. ochroleuca* Jacq.

Sous-section *Luteae*.

- D. parviflora* Jacq. (non Lam.).

(1) J. D. HOOKER et B. D. JACKSON. — *Index Kewensis Plantarum Phanerogamarum*. Oxonii, 1895, I, p. 757-758.

	{ D. acuta Moench.
	{ D. australis Tenore.
<i>D. lutea</i> L.	{ D. intermedia Pers.
	{ D. micrantha Roth.
	{ D. parviflora Lam.
<i>D. viridiflora</i> Lindl.	

Section orientalis.

Sous-section Lanatae.

<i>D. laevigata</i> W. et Kit.	
	{ D. epiglottidea Brera.
<i>D. lanata</i> Ehrh.	{ D. nova Wint.
	{ D. Winterli Roth.
<i>D. eriostachya</i> Bess.	
<i>D. leucophaea</i> Sibth.	{ D. leucocephala Steud.
	{ D. aurea Lindl.
<i>D. ferruginea</i> L.	{ D. brachyantha Griseb.
<i>D. athoa</i> Hal.	

Sous-section Euorientalis.

<i>D. orientalis</i> Lam.	{ D. cariensis Boiss.
	{ D. Heldreichii J. et Spach.
<i>D. longebracteata</i> Richt.	
<i>D. nervosa</i> Steud.	{ D. laevigata C. A. Mey.

Le *Digitalis purpurea* a été, jusqu'à ces dernières années, la seule espèce officinale inscrite à la plupart des Pharmacopées.

De toutes les parties de la plante, la feuille seule est employée. La fleur fut cependant inscrite au Codex de 1884, mais elle fut supprimée à celui de 1908. A l'étranger, la feuille de Digitale pourpre figure aux pharmacopées allemande, autrichienne, belge, britannique, croate, danoise, espagnole, finlandaise, grecque, hongroise, hollandaise, norvégienne, portugaise, roumaine, russe, serbe, suédoise, suisse, pour ne citer que les pharmacopées européennes. Au Japon, de même que dans différentes pharmacopées américaines (Etats-Unis, Mexique, Chili, Argentine, Vénézuéla), la feuille de Digitale pourpre est également officinale.

Cependant, depuis 1929, cette unanimité se trouve mise en défaut par l'inscription à la Pharmacopée russe de la feuille du *Digitalis ambigua* dont l'activité physiologique n'est pas inférieure à celle du *Digitalis purpurea*. (1)

Toutefois, il ne faudrait pas croire que, parmi les nombreuses espèces du genre *Digitalis*, le *D. purpurea* et le *D. ambigua* soient les seules actives et nous citerons, pour mémoire, certaines auxquelles on a reconnu quelque activité :

<i>D. lutea</i>	(1845)
<i>D. nervosa</i>	(1892)
<i>D. eriostachys</i>	(1892)
<i>D. glandulosa</i>	(1892)
<i>D. Thapsi</i>	(1916)
<i>D. ferruginea</i>	(1917)
<i>D. lanata</i>	(1917)

Enfin les variétés :

<i>fastuosa</i>	(1923)
<i>tomentosa</i>	(1923)

Nous allons examiner plus en détail, la genèse de ces intéressantes recherches sur les divers *Digitalis*.

(1) Pharmacopée russe, 1929, page 327.

CHAPITRE II

Valeur et utilisation de diverses espèces de Digitales

Le *Digitalis purpurea* L. est l'espèce la plus répandue en France et en Angleterre. Sa répartition et sa fréquence en Europe occidentale expliquent qu'elle est mieux connue que les espèces voisines.

Mais dès 1780, c'est-à-dire presque simultanément à l'introduction de la Digitale pourpre en Thérapeutique, un pharmacologue de Lyon, VITET (1), écrit que la racine du *Digitalis lutea* L. de l'Europe méridionale, qu'il a trouvé dans les bois de la Freta, près de Lyon, est employée comme purgatif : « Récente et à haute dose, elle purge beaucoup et fait vomir ; desséchée, à petite dose et en infusion, elle purge à peine. L'observation lui est favorable par rapport aux tumeurs scrophuleuses et au rachitis », etc.

En 1830, MÉRAT et DE LENS (2) relatent d'assez nombreuses utilisations de plusieurs espèces.

Divers médecins italiens ont ainsi employé le *Digitalis grandiflora* Lam. (= *D. ambigua* Jacq.), le *D. ferruginea* L. (= *D. laevigata* Lam. ; *D. Epiglottis* Scann.) et le *D. lutea* L. Ils ont trouvé à ces espèces des propriétés analogues à celles de la Digitale pourpre ; CARENO assure même que le *D. lutea* est

(1) VITET. — Matière médicale réformée. Lyon, 1780, p. 34.

(2) MÉRAT et DE LENS. — Dictionnaire universel de Matière médicale. Paris, II, 1830, p. 639 et 650.

un diurétique plus énergique ; mais TROUSSET et VASSAL conseillent au contraire de lui préférer constamment la Digitale pourprée.

Selon MORIS, on utilise en Sardaigne le *D. tomentosa* Link, qui remplace dans ce pays le *D. purpurea* dont il a toutes les propriétés (1).

En 1804, un médecin de Groningue, MAATJES (2) consacre sa thèse au *D. ferruginea*, tandis qu'ELMIGER présente, en 1812, à Montpellier, une Thèse intitulée : Histoire naturelle et médicale des Digitales.

La même année, la Pharmacopée d'Anvers donne au *Digitalis ferruginea* le rang de drogue officinale (3), puis ROQUES, en 1845, cite les *D. grandiflora* All., *D. ferruginea* L. et *D. lutea* L. comme susceptibles d'emplois médicaux, spécialement les deux dernières de ces espèces, douées de vertus diurétiques qui les rendent utiles dans le traitement des hydropisies (4).

Comparativement à la Digitale pourpre, les autres espèces ont été beaucoup moins étudiées. Cependant, en 1845, KOSMANN (5) annonça incidemment que le *Digitalis lutea* contenait aussi de la digitaline (6) et était employé en Italie et en Allemagne, avec des effets presque aussi marqués que ceux de la Digitale pourpre.

Les études déjà anciennes de SCHLESINGER (7), de WALZ (8),

(1) MÉRAT et DE LENS. — *Loc. cit.*

(2) M. B. MAATJES. — Thèse sur le *Digitalis ferruginea*, Groningue, 1804. Résumé : *Etwas über den rostfarbigen Fingerhut*, *Trommsdorff Journ. der Pharm.*, Leipzig, 1808, 16, I, p. 245 à 262.

(3) Pharmacopée d'Anvers, 1812, in : A. JOURDAN, Pharmacopée universelle, Paris, 1828, I, p. 477.

(4) J. ROQUES. — *Phytographie médicale*. Paris, 1845, I, p. 379-382.

(5) Ph. KOSMANN. — Recherches sur la Digitale pourprée. *Journ. des connaissances médico-chir. prat.*, août et oct. 1845, 12, p. 377-378 et 13, p. 66-68.

(6) Il s'agit évidemment de « digitaline » au sens que ce mot possédait à cette époque, d'après les travaux de LEROYER de Genève et de DULONG d'Astafort.

(7) S. SCHLESINGER. — Untersuchung der Blätter der *Digitalis ambigua*. *Buchner Repert. für Pharm.*, 1839, (2^e s.), 16, p. 24 à 43.

(8) G. F. WALZ. — Beitrag zur chemischen Kenntniss der Scrofularineen. *Jahrbuch für prakt. Pharm.*, 1850, 21, p. 29 à 46.

Id., 1853, 27, p. 65 à 74.

de PASCHKIS (1), d'ADRIAN et TRILLAT (2) sur les *D. lutea* L., *D. grandiflora* All., *D. ferruginea* L. et *D. ochroleuca* Jacq. (3) ont porté surtout sur la composition chimique de ces espèces.

Dans une importante Thèse soutenue devant la Faculté de Dorpat (4), GOLDENBERG exposa l'action pharmacodynamique de six espèces de *Digitalis* (5). Il conclut que toutes ces espèces agissent dans le même sens que le *D. purpurea*, mais elles diffèrent beaucoup entre elles par l'intensité de cette action.

En commençant par la plus faible, il dit que le *D. Fontanesii*, le *D. Eriostachys* et le *D. glandulosa* sont peu actives, tandis qu'au contraire le *D. nervosa* est une fois et demie, et le *D. ferruginea* dix fois plus énergique que la Digitale pourpre. En conséquence, l'auteur expose les avantages thérapeutiques qu'il y aurait à remplacer les doses usuelles de la Digitale officinale par des doses moindres de *D. ferruginea*. D'après le même auteur, dans les diverses espèces, les organes les plus actifs seraient la graine, puis les feuilles, tandis que les tiges auraient non seulement une action cardiaque plus faible, mais une action convulsivante, puis paralysante sur le système nerveux central.

En Suisse, le Professeur Paul JACCARD avait préconisé, en 1901, comme nouvel agent toni-cardiaque (6) le *Digitalis grandiflora* All. (= *D. ambigua* Murr.), que venaient d'expérimenter au point de vue pharmacodynamique le Professeur UNVERRICHT, de Magdebourg, enfin au point de vue clinique le Professeur SAHLI, de Berne et le Dr SCHWARZENBECK. Ces au-

(1) PASCHKIS. — Ueber *Digitalis grandiflora*. *Wiener medic. Jahrb.*, 1888, 44, p. 197.

(2) A. ADRIAN et A. TRILLAT. — Sur la matière colorante de la Digitale. *C. R. Ac. Sc.*, 1899, 129, p. 889-890.

(3) On considère le plus souvent les *D. ochroleuca* Jacq. et *D. grandiflora* All. comme synonymes du *D. ambigua* Murr.

(4) Cette ville est nommée également « Jourieff » en russe et « Tartou » en esthonien.

(5) GOLDENBERG. — Untersuchung einiger *Digitalis*-Species. *Thèse Univ. Dorpat*, 1892 et : *Les Nouveaux Remèdes*, 1893, 9, p. 509-511.

(6) Paul JACCARD. — Un nouveau cardiaque. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1902, 5, p. 50-56.

teurs avaient utilisé un dialysé préparé par le pharmacien H. GOLAZ, et cette préparation s'était montrée plus active et plus riche en digitoxine qu'une préparation analogue obtenue à partir du *D. purpurea*. D'après KUNZ-KRAUSE, sa teneur moyenne en digitoxine était de 0,1348 % pour des extraits fabriqués de 1897 à 1899.

Il y a une vingtaine d'années, WEHMER, résumant les recherches faites avec les espèces que nous venons de citer, estimait pouvoir dire : « Les autres Digitales semblent renfermer les mêmes constituants que le *D. purpurea*, mais leur valeur pharmacodynamique est moindre » (1).

Vers 1916, une autre espèce apparaissait sur le marché. C'était le *D. Thapsi* L. D'abord exportée d'Espagne à l'état de mélange avec le *D. mariana* L. et le *D. nevadensis* Kunze (2) elle fut soumise à l'essai pharmacologique et trouvée un peu plus active que le *D. purpurea* de même provenance.

Étudié en Amérique, dans les laboratoires de PARKE et DAVIS (3), le *D. Thapsi* s'est montré trois fois plus toxique pour la grenouille que le *D. purpurea* de qualité moyenne.

En France, cette Digitale a été décrite, au point de vue morphologique et histologique, par M. le Professeur P. GUÉRIN (4).

À la même époque, R. E. MORRIS étudiait un autre groupe de Digitales qu'il avait cultivées à l'Université de Minnesota (5). Les espèces *D. ferruginea* L., *D. lutea* L., *D. lanata* Ehrh., *D. grandiflora* All., et d'autres, lui ont paru douées de la même activité pharmacologique que la drogue officinale ; les trois premières sont également plus toxiques, mais cependant,

(1) C. WEHMER. — Die Pflanzenstoffe. Iena, 1911, p. 702.

(2) E. M. HOLMES. — Spanish Digitalis. *Pharm. Journ.*, 1917, (4), 44, p. 351.

(3) O. A. FARWELL et H. C. HAMILTON. — Digitalis Thapsi L. *Amer. Journ. of Pharm.*, 1917, 89, p. 147-154.

(4) P. GUÉRIN. — Une Digitale d'Espagne, *Digitalis Thapsi* L. *Union Pharm.*, Paris, 1919, 60, p. 161-163.

(5) R. E. MORRIS. — Pharmacology of various species of Digitalis. *Minneapolis J. Lancet*, in : *Pharm. Journ.*, 1917, (4), 44, p. 375.

MORRIS concluait que le *D. lutea* étant à peu près dépourvu de propriétés excitantes et irritantes, sa teinture devait être utilisée en thérapeutique ; les premiers résultats lui ont d'ailleurs été favorables.

En raison des conditions économiques qui ont suivi la guerre de 1914-1918, chaque pays a, comme l'Espagne l'avait fait avec le *D. Thapsi*, cherché à utiliser les plantes médicinales poussant sur son sol. C'est ainsi que l'attention des Italiens s'est portée sur les Digitales, qui sont particulièrement abondantes en Sardaigne. On y trouve surtout la Digitale pourpre, ainsi que ses variétés, parmi lesquelles le *Digitalis tomentosa* Hoffm. et Link.

Sous la direction du Professeur CAVARA, le Dr Gustavo LEONE entreprit au Jardin botanique de l'Université de Naples des cultures des diverses variétés de Digitales italiennes (1). Il fit ainsi plusieurs constatations intéressantes, sur lesquelles nous reviendrons ultérieurement et signale comme particulièrement actives et productives une forme, dite *monstruosa*, en raison de ses très grandes feuilles, et la variété *tomentosa* de Sardaigne.

En Espagne, au début de 1925, le Dr P. FONT QUER fit une révision des diverses Digitales signalées dans la flore de la péninsule. Ce travail est d'ordre exclusivement botanique (2). Parmi les onze ou douze espèces décrites, l'auteur ramène le *D. obscura* L. au *D. laciniata* Lindl. ; le *D. purpurascens* Roth. est, selon lui, un hybride du *D. purpurea* soit avec le *D. lutea*, soit avec le *D. Thapsi* ; les *D. nevadensis* Kuntze, *D. mariana* Boiss., *D. dubia* Rodr., *D. tomentosa* Hoffm. et Link, et peut-être d'autres encore ne sont que des races du *D. purpurea* ; enfin il crée une nouvelle variété, la var. *toletana* F. Q.

(1) G. LEONE. — Action et activité physiologique de quelques digitales cultivées au Jardin botanique de Naples. *Bull. dell'Orto bot. Univ. di Napoli*, in : *Bull. Sc. pharmacol.*, 1925, 32, p. 315-316.

(2) P. FONT QUER. — Datos acerca de las Dedaderas españolas : *Bol. de Farm. militar*, in : *El restaurador farm.*, 1925, 80, p. 227-233 et 254-259.

Toujours à la même époque, BIERNACKI, en Pologne, s'était livré à l'étude chimique et pharmacologique de onze espèces ou variétés (1). Il employa concurremment le procédé de dosage de KELLER et la méthode de FOCKE sur la grenouille.

Dans les espèces types : *D. ferruginea*, *D. purpurea*, *D. lanata* et *D. ambigua*, la teneur en digitoxine cristallisée a été trouvée voisine de 0,30 p. 1000, mais dans les variétés dérivées du *D. purpurea*, il y en a, en général, près de deux fois moins que dans l'espèce type. Cette teneur en digitoxine paraît plutôt en relation avec le mode de culture qu'avec la nature des espèces, et elle n'est pas en rapport avec l'activité pharmacodynamique des feuilles, mesurée par la méthode de FOCKE.

A ces données déjà nombreuses, il convient d'ajouter d'autres espèces récemment étudiées par W. HIMMELBAUR et E. ZWILLINGER (2).

A la suite d'essais d'ordre purement chimique, utilisant la méthode de KELLER-KILIANI, ces auteurs ont mis en évidence par des réactions colorées la présence de glucosides dans un certain nombre d'espèces. Ils se sont même efforcés, en opérant comparativement avec des échantillons de *Digitalis purpurea* et de *Digitalis lanata*, d'évaluer approximativement la richesse en glucosides des espèces qu'ils ont étudiées. D'après ces résultats ils considèrent comme actives les espèces suivantes :

<i>D. canariensis</i> L.	<i>D. viridiflora</i> Lindl.
<i>sceptrum</i> L.	<i>laevigata</i> W. et K.
<i>laciniata</i> Lindl.	<i>leucophaea</i> Sibth.
<i>obscura</i> L.	<i>athoa</i> Hal.
<i>minor</i> L.	<i>orientalis</i> Lamk.
<i>mariana</i> Boiss.	<i>longebracteata</i> Richt.
<i>dubia</i> Rodr.	<i>ciliata</i> Trautv.
<i>amandiana</i> Sampaio.	<i>sibirica</i> Lindl.

(1) S. BIERNACKI. — *Digitalis*. *Rocznicki Farm.*, Varsovie, 1922, 1, p. 57-107.

(2) W. HIMMELBAUR et E. ZWILLINGER. — *Formenkreise in der Gattung Digitalis* L. *Biologia generalis*, 1927, 3, p. 682-683.

D'après les essais comparatifs, ils ont même établi une échelle d'activité. Ils considèrent le *D. lanata* comme environ trois fois plus riche en glucosides que le *D. purpurea*. Parmi les espèces étudiées, le *D. Thapsi*, le *D. obscura*, le *D. orientalis* et le *D. sibirica* auraient une teneur glucosidique de même ordre que le *D. lanata*. Cette teneur serait plus élevée encore chez le *D. mariana* et surtout chez le *D. dubia*.

Nous ne donnons ces indications comparatives que sous réserve, parce qu'elles sont fondées uniquement, comme nous l'avons dit, sur l'intensité comparative des réactions colorées obtenues et par conséquent susceptibles de révision après dosage physiologique.

Pour déterminer l'activité de ces espèces, les auteurs anciens se sont surtout adressés à des méthodes chimiques.

Citons parmi ceux-ci : KOSMANN (1845), ADRIAN et TRILLAT (1899), DÉJEAN (1908), DAFERT et ENGLISH (1926), etc.

D'autres auteurs ont utilisé surtout des techniques physiologiques. Parmi ceux-ci on doit remarquer principalement : GOLDENBERG (1892), JACCARD (1902), MORRIS (1917), MUSZYNSKI (1921), LEONE (1922), DAFERT (1922), DAFERT et WALLENTIN (1924).

Enfin, certains travaux sont appuyés à la fois sur les dosages chimiques et des déterminations biologiques. C'est à ces mémoires qu'il convient d'accorder le plus de confiance : BIERNACKI (1922), PAYER (1925), FRITZ (1926), VERGNANO (1928), PERROT, BOURCET et HAMET (1930), etc.

Mais aucun de ces travaux ne permet d'établir d'une façon décisive quels sont les liens de parenté reliant à la digitoxine, retirée du *D. purpurea*, les principes isolés des autres Digitales.

Il faudra de multiples expériences encore pour déterminer exactement quelle est l'activité physiologique réelle des diverses espèces de Digitales. Nous n'avons guère sur ce point, jusqu'à présent, que des données assez disparates.

Nous aurons l'occasion, dans le chapitre V, de dire pour

quelles raisons les résultats publiés jusqu'ici ne doivent être accueillis qu'avec réserve.

Il est cependant une espèce sur laquelle des recherches assez nombreuses ont été effectuées depuis plusieurs années : le *D. lanata*. Divers auteurs s'accordent pour reconnaître à cette plante une activité plus grande que celle du *D. purpurea*.

Son étude a été reprise tout récemment par M. le Professeur Em. PERROT, MM. BOURCET et HAMET (1). Ils ont montré que cette espèce est en effet très active et ils ont réussi à en extraire un glucoside, la *dilanine*, différente de la digitoxine et plus toxique que celle-ci. Ils considèrent que le *D. lanata* mérite d'être étudié très sérieusement et qu'il pourra peut-être, dans l'avenir, être substitué au *D. purpurea*, en raison, d'une part, de son activité plus grande, d'autre part de sa culture plus facile que celle du *D. purpurea*.

(1) Em. PERROT, P. BOURCET et R. HAMET. Une nouvelle Digitale, *Digitalis lanata* Ehrh. *Bull. Acad. Méd.* Séance du 4 nov. 1930, Paris, 104, N° 35, p. 303-309 et *Bull. Sc. pharmacol.* 1931, 38, N° 1, p. 7-16.

CHAPITRE III

Culture de la Digitale

Considérations générales, Historique

Quoiqu'il en soit de l'activité des espèces autres que la Digitale pourpre, celle-ci reste et restera certainement longtemps encore l'espèce officinale.

C'est de la culture de cette espèce que nous nous sommes occupé.

Le problème de la culture se pose pour la Digitale comme il s'est posé pour d'autres drogues : Belladone, Datura, etc. Très peu importante encore au début du siècle, la culture des plantes médicinales a pris ensuite, et particulièrement depuis la guerre, une importance de plus en plus considérable.

Nous n'avons pas à insister sur ce point ; il nous suffira de renvoyer le lecteur à la brochure publiée en 1928 par M. le Professeur Em. PERROT et M. G. PELLERIN sur ce sujet (1). On y verra quel est l'état actuel de la question, quels efforts ont été faits un peu partout en Europe et avec quel succès, sous l'influence de l'Office des Matières premières, la culture comme la récolte des plantes médicinales ont progressé en France.

D'une façon générale, la culture des plantes médicinales présente d'énormes avantages. La récolte de la plante cultivée

(1) Em. PERROT et G. PELLERIN. — Les efforts de l'étranger pour la production des Plantes médicinales et aromatiques, indigènes et cultivées. Notice N° 27 de l'*Office national des Matières premières végétales*. Paris 1928.

est évidemment plus facile et moins onéreuse que la cueillette de la plante sauvage dans ses habitats dispersés. Faite à proximité des séchoirs des usines de traitement, elle permet d'obtenir des produits de meilleure qualité. Elle supprime les substitutions ou les falsifications auxquelles se prêtent les plantes de cueillette. Enfin, des conditions convenables de culture peuvent fournir des drogues plus riches en principes actifs que la plante sauvage.

En 1913, MILLER écrivait : « Les céréales, les légumes, les plantes à fibres et autres plantes économiques qui ont été soumises à l'influence de la culture améliorante ont fourni à l'homme une richesse de produits que le laboratoire de la nature, livré à lui-même, n'a jamais pu égaler. Pourquoi, ajoutait-il, n'en serait-il pas de même pour les plantes médicinales ? » (1).

A l'appui de cette thèse, M. DELUARD (2) étudiant l'action des rayons solaires sur la Belladone cultivée, concluait que l'on pouvait arriver, par une insolation judicieuse, à un rendement et une activité de la drogue notablement augmentés. Il citait également, à propos de la Belladone, les essais concluants d'engrais que M. BEAUSITE avait entrepris à Bagnères-de-Bigorre sur l'initiative de M. le Professeur A. GORIS.

M. MALBEC (3), étudiant l'action des engrais sur le Datura, estimait également que la richesse alcaloïdique pouvait être augmentée par l'addition au sol de certains engrais et agents catalyseurs.

Nous pourrions d'ailleurs, en dehors de ces expériences faites sur une faible échelle, rappeler les cultures industrielles

(1) F. A. MILLER. — Breeding Medicinal Plants. *Am. Journ. of Pharm.*, 1913, 85, p. 291.

(2) H. DELUARD. — De l'influence des radiations solaires sur le développement de la Belladone et sur sa teneur en alcaloïdes. *Thèse Doct. Pharm.*, Paris, 1922.

(3) M. MALBEC. — De l'influence de quelques engrais chimiques sur la culture et le développement du Datura Stramonium. *Thèse Doct. Pharm.*, Toulouse, 1924.

du Persil en Seine-et-Oise pour la production de l'apiol, de la Bourrache dans l'Aisne, de la Menthe dans l'Oise et le Morbihan, de la Camomille dans le Maine-et-Loire, de la Mélisse, Jusquiame, Valériane, et de nombreuses autres espèces à Houdan et à Etrechy.

Jusqu'ici, la Digitale employée a toujours été la Digitale sauvage ; celle-ci, en France, est surtout récoltée dans les Vosges, région qui fournit les plantes les plus actives. Cela n'est pas sans inconvénient. La Digitale est une des plantes qui, au cours de la dessiccation et de la conservation, s'altère le plus facilement, la perte d'activité pouvant être considérable. Divers industriels ont même dû, pour cette raison, réaliser sur place la dessiccation ou la stabilisation de leurs récoltes.

De plus, la récolte constamment en augmentation risque de dévaster les stations naturelles. On a dû, à ce point de vue, réglementer la récolte. Ainsi, en Italie, l'ordre des pharmaciens de la province de Cagliari, ému de la cueillette qui devenait destructive, proposait entre autres suggestions un roulement biennal entre les localités productives, de façon à laisser aux nouveaux plants le temps de se développer (1).

En France, M. le Professeur LAVIALLE (2), inquiet pour les mêmes raisons, demandait également, pour la protection de la Digitale des Vosges, l'institution d'un permis de récolte, et rappelait que celle-ci ne doit être faite que du 15 juin au 31 octobre, époques extrêmes de la floraison.

Il semble donc que la culture de la Digitale aurait de grands avantages, mais, pendant longtemps, on a émis l'opinion, solidement ancrée dans l'esprit des pharmacologues, que la plante sauvage ne pouvait être en aucun cas remplacée par la plante cultivée et qu'on ne pouvait attendre de celle-ci les mêmes résultats que l'on obtenait avec les plantes spontanées.

(1) Per la protezione della digitale. *L'Italia forestale*, 1925, N° 3, in : *Boll. chim. farm.*, Rome, 1925, 64, p. 222.

(2) Prof^r P. LAVIALLE. — La récolte de la digitale dans les Vosges. *Journ. de Pharm. d'Alsace et de Lorraine*, Juillet 1928, 55, N° 7, p. 163-166.

Cette opinion n'a pas manqué d'être soutenue pour la Digitale et c'est conformément à cet état d'esprit que le Codex de 1908 prescrit que : « les feuilles de digitale doivent être récoltées sur la plante sauvage et croissant dans les lieux secs, pendant la deuxième année de végétation et au moment où la plante va fleurir ».

Cette observation est d'ailleurs étayée par les travaux d'autres qui font autorité en la matière.

Ainsi, HUCHARD (1) considère la Digitale cultivée comme une plante inerte.

M. le Professeur PLANCHON (2), dit dans son *Traité de matière médicale* : « Il est de toute nécessité de ne prendre que des plantes sauvages ; il arrive que les digitales cultivées, aujourd'hui fréquentes, sont presque inertes ».

En 1903, FOCKE (3) conclut, à la suite de très nombreux essais physiologiques, que les feuilles sauvages sont plus toxiques que les feuilles cultivées et que les feuilles de deuxième année sont plus actives que celles de première année.

Cinq ans plus tard, DÉJEAN (4), étudiant des Digitales de quatre provenances principales et diverses préparations faites avec ces plantes, les unes cultivées, les autres sauvages, disait que les Digitales cultivées ont environ $1/5^{\text{me}}$ de digitaline cristallisée en moins que les Digitales sauvages. En déterminant, par injections intra-veineuses dans les veines marginales de l'oreille du lapin, la toxicité comparée de ces mêmes Digitales sauvages et cultivées, il trouvait encore une toxicité plus grande chez les plantes sauvages.

Cependant TSCHIRCH (5), discutant la valeur relative des

(1) HUCHARD. — Nouvelles consultations médicales, 1906, p. 466.

(2) L. PLANCHON (de Montpellier). — *Traité de matière médicale*, II, 1906, p. 406.

(3) FOCKE. — Die physiologische Wertbestimmung der Digitalis-blätter. *Arch. der Pharm.*, Berlin, 1903, 241, p. 131 et 669-675.

(4) DÉJEAN. — Etude comparée de la digitale sauvage, de la digitale cultivée et des digitalines. — *Thèse Doct. Pharm.*, Montpellier, 1908.

(5) TSCHIRCH. — Les problèmes modernes de la Pharmacognosie. *A. F. A. S.*, Dijon, 1911, et *Bull. Sc. pharmacol.*, 1911, 18, p. 490.

plantes sauvages et des plantes cultivées, considérât jadis qu'il n'y a pas de raison prédominante pour que les plantes cultivées n'acquièrent pas la même valeur que les plantes sauvages, à condition d'établir convenablement les méthodes culturales.

W. HALE professait exactement la même opinion (1).

Un des premiers auteurs qui soit partisan de la culture de la Digitale est Walther STRAUB (2), qui dit en 1917 « que des plantes cultivées lui donnent un taux de glucosides actifs au moins aussi élevé que les plantes sauvages. De plus, on observe chez ces dernières de grandes variations, tandis qu'en récoltant à l'époque de la floraison les plantes cultivées, on obtient une constance relative de la teneur en glucosides ».

En Italie, L. ALESSANDRI (3), cultivant la Digitale pourpre dans la province de Florence, obtient une drogue de valeur assez irrégulière, mais conclut néanmoins qu'il y a avantage à la cultiver.

En Transylvanie, Béla PATER (4) fit des essais de cultures qui lui donnèrent des feuilles parfaitement convenables pour l'usage thérapeutique.

Enfin Gustavo LEONE (5), cultivant diverses variétés de Digitales au jardin botanique de Naples, obtient un produit plus riche en glucosides que la drogue commerciale.

On voit d'après les citations précédentes que l'ancien dogme de l'inefficacité de la Digitale cultivée est bien contestable ; nous verrons par la suite les raisons qui peuvent expliquer les divergences entre les résultats obtenus.

(1) W. HALE. — The variability of Digitalis. *Proceedings of amer. pharm. Assoc.*, 1910, 58, p. 924-928.

(2) Walter STRAUB. — Ueber Digitaliskultur. *Arch. der Pharm.*, 1917, 255, p. 198-204.

(3) L. ALESSANDRI. — Sur quelques essais culturaux de belladone et de digitale. *Arch. di Farmacologia speriment.*, 1921, 31, p. 143-144 et 145-153.

(4) Béla PATER (Klausenburg). — Ueber Digitaliskultur. *Pharm. Monatshefte*, juillet 1922, 3, N° 7, p. 94 à 97.

(5) G. LEONE. — Azione e valore biologico di alcune Digitali coltivate nel R. Orto botanico di Napoli. Résumé : *B. S. P.*, 1925, 32, p. 315-316.

*
**

Il y avait donc lieu de tenter la culture de la Digitale, afin de résoudre la question controversée. Il n'est pas douteux que les conditions culturales doivent avoir une influence sur la composition chimique et par conséquent sur l'activité de la drogue.

On sait, en effet, combien cette activité varie selon l'origine géographique de la plante, les conditions climatiques, la composition du sol.

Les Digitales admises unanimement comme les plus actives sont celles des Vosges et des régions qui s'en rapprochent au point de vue géographique et géologique (Harz, Forêt Noire).

Avant 1914, le Service de Santé militaire avait donné l'ordre au personnel de l'Hôpital militaire de Belfort de récolter chaque année, au moment de la floraison, des feuilles de Digitale dans la région comprise entre Belfort, Giromagny et le Ballon d'Alsace pour approvisionner de ce médicament les autres hôpitaux militaires.

J. F. SCHIRMER (1), analysant en 1897 des feuilles de Digitale des Vosges débarrassées de leur pétiole, y a dosé 0.3636 de digitaline pure et 0.5772 de digitaline brute. MADSEN (2) ne trouve dans la Digitale de Norwège que de 0.256 à 0.288 % de digitaline.

La même année, FROMME (3) titrant par la méthode chimique, des feuilles de plantes de seconde année de la région du Harz, y trouvait :

en juin 0.266 ; — en juillet 0.303 à 0.326 ;

en août 0.225 à 0.315 ; — en septembre 0.350.

dans les *pétioles* au mois de juillet. 0.104

(1) J. F. SCHIRMER. — Die Folia Digitalis der Vogesen. *Pharm. Zeitg.*, 1897, 42, p. 708.

(2) H. P. MADSEN. — Digitoxinbestimmung in norwegischen Digitalisblättern. *Apoth.-Zeitg.*, 1897, 12, p. 787.

(3) G. FROMME. — Folia Digitalis, Ph. G. III. — *Geschäfts-Bericht* von CAESAR und LORÉTZ, Halle a/S., 1897, p. xxv-xxx et 1898, p. xxi-xxviii.

dans les <i>fleurs</i> au mois de juillet.	0.369
dans la <i>tige</i> au mois de juillet.	0.088
des feuilles de la région de Thuringe.	0.292 et 0.363
des feuilles de la région de Bohême en juin 1894	0.246
des feuilles de la région de Bohême en juillet. . .	0.241
des feuilles de la région de Bohême en août. . .	0.238
des feuilles de la région de Bohême en juin 1895	0.201
des feuilles de la région de Bohême en juillet. . .	0.199
des feuilles de la région de Bohême en août. . .	0.193

En Angleterre (1) et aux Pays-Bas (2), la plante cultivée donne un rendement inférieur.

Angleterre (juillet). . . . 0.186

Pays-Bas, dans le limbe. . . 0.151 à 0.386

E. DÉJEAN (3) analysant les Digitales des Vosges et des Pyrénées, considère la Digitale des Pyrénées comme légèrement plus active.

J. COULOUMA (4), en 1924, donne les résultats comparés des dosages chimiques qu'il a effectués dans des feuilles provenant de différentes origines.

Origine	Ceilhes (Hérault)	Lozère	Balaguier (Aveyron)	Vosges
—	—	—	—	—
Feuilles basilaires	0.245	0.226	0.165	0.249
Feuilles caulinaires	0.270	0.240	0.245	0.335

Les résultats varient donc énormément avec l'origine, l'époque de la récolte, la position de la feuille, les feuilles basilaires étant au moment de la floraison souvent moins riches en glucosides que les feuilles caulinaires.

L'influence de la *température* a été étudiée par J. BURMANN

(1) G. FROMME. — *Loc. cit.*

(2) L. VAN ITALLIE. — Het gehalte aan digitoxine van in Nederland gekweekte folia Digitalis *Pharm. Weekblad*, 1897, 34, n° 25, p. 2.

(3) E. DÉJEAN. — Etude comparée de la digitale sauvage, de la digitale cultivée et des digitalines. *Thèse Doct. Pharm.*, Montpellier, 1908.

(4) J. COULOUMA. — Valeur des Digitales de Ceilhes et de la région d'après leur teneur en digitaline. *Thèse Doct. Pharm.*, Montpellier, 1924.

(1) qui, après avoir cultivé pendant plusieurs années le *D. purpurea* et le *D. ambigua* à l'altitude de 700 mètres et enregistré la température 4 fois par jour, conclut que la teneur en glucosides est en fonction directe de la température moyenne de l'année pendant laquelle la plante a végété.

Il y aurait également à considérer l'influence de l'humidité pendant la période végétative de la Digitale. Ainsi O. DAFERT et F. LASCH (2) disent que la valeur de la Digitale pourpre a beaucoup varié au cours des années suivantes prises séparément : 1922, 1923, 1924, et que, pour l'année 1924, l'activité de la plante examinée a été particulièrement faible.

Il nous semble très difficile, l'humidité coïncidant en général avec un abaissement de la température, de dissocier l'action particulière qui peut être attribuée à chacun de ces deux facteurs climatiques.

Une des conditions culturelles dont on doit tenir compte également est l'insolation. On a remarqué que, dans les bois des régions où pousse spontanément la Digitale pourpre, les graines qui se trouvent disséminées au hasard du vent germent pour donner de jeunes plants qui ne croissent et se développent qu'aux endroits où des coupes ont été faites. On peut faire cette même observation sur les haies des chemins creux ; celles qui sont plus ombragées présentent toujours des plantes moins développées que celles dont l'orientation permet une certaine luminosité.

D'ailleurs, plusieurs auteurs n'ont pas négligé cette remarque. En 1905, HOLMES (3) écrivait que la Digitale croît à l'ombre, mais qu'elle préfère une insolation modérée.

L'influence des radiations solaires ne s'exerce pas seulement sur la Digitale, mais sur d'autres plantes également. Ainsi

(1) James BURMANN. — Influence de la température sur le développement des principes actifs de quelques plantes médicinales. *Journ. Suisse Chim. et Pharm.*, 1^{er} mars 1913, 51, p. 117-118.

(2) O. DAFERT et F. LASCH. — Zur Frage des Gehaltes den verschiedenen Digitalis arten an wirksamen Stoffen. *Pharm. Acta Helvetiae*, 1926, 1, n° 4, p. 79-81.

(3) E. M. HOLMES. — The Cultivation of Medicinal Plants. *Pharm. Journ.* juillet 1905, (4), 21, p. 5.

DELUARD (1), en 1922, dit que le rendement annuel des feuilles de Belladone peut être augmenté de 3 à 4 fois en croissant au soleil, et il ajoute que l'activité de ces feuilles est elle-même augmentée. On peut rapprocher de cette étude faite sur la Belladonne des observations similaires concernant la Digitale.

MM. GORIS et DEMILLY, en 1919, ayant vu par des expériences l'influence favorable du soleil, conseillent pour la culture de la Digitale de repiquer les jeunes plants provenant de semis, dans un terrain ensoleillé.

WASICKY (2), en 1920, écrit que les feuilles cueillies dans un champ d'expériences à la fin de l'après-midi se sont montrées plus toxiques que celles cueillies de bonne heure le matin.

Des expériences du même auteur, faites l'année suivante dans des conditions différentes, conduisent aux mêmes conclusions.

Pour WASICKY, l'expérience démontre donc que la teneur en glucosides actifs est parallèle à l'intensité de l'assimilation.

En 1921, O. DAFERT (3) dit également que les feuilles cueillies l'après-midi sont toujours plus actives que celles du matin. En 1928, Karl BOSCHART (4) confirme le bien fondé de cette prescription de O. DAFERT concernant la cueillette de l'après-midi.

La nature du sol exerce également une influence toute particulière.

Les flores les plus répandues indiquent déjà que la Digitale pourpre sauvage se rencontre surtout dans les territoires sili-
ceux, tandis que les *Digitalis lutea* et *lanata* affectionnent plu-
tôt les lieux pierreux et calcaires. Cette remarque est plus ou

(1) H. DELUARD. — De l'influence des radiations solaires sur le développement de la belladone et sur la teneur en alcaloïdes. *Thèse Doct. Pharm.*, Paris, 1922.

(2) R. WASICKY. — Sur de nouvelles recherches concernant la digitale et les modes d'application et de traitement de la drogue. *Pharmazeut. Monatshefte*, Vienne, 1920, 1, n° 12, p. 169-175.

résumés : *Heil und Gewürzpflanzen*, 4, n° 4, juillet 1921, p., 101-102.

(3) O. DAFERT. — Influence de la lumière solaire sur la teneur de la digitale en principes actifs. *Heil und Gewürzpflanzen*, 4, n° 4, p. 101, juillet 1921.

(4) Karl BOSCHART. — Formation des glucosides dans plusieurs espèces de digitales. — *Heil und Gewürzpflanzen*, 10, mai 1928, p., 179.

moins explicitement mentionnée par ROUY (1), COSTES (2) et DRUDE (3), mais il manquait à ces opinions l'appui d'une expérimentation décisive.

M. le Professeur CHODAT (4), de Genève, a montré que le carbonate de chaux ou le carbonate de magnésie ajouté à la terre de bruyère devient nocif pour la Digitale à un taux supérieur à 0.02 %. D'après ses expériences, l'action du carbonate de calcium, qui est nettement empêchante, « est bien plus un effet d'alcali, soit en neutralisant les acides de l'humus, soit en agissant par les ions OH, qu'un effet dû à l'action des ions Ca, puisque le carbonate basique de magnésium accélère encore cette inhibition ».

La nature chimique du sol exerce un rôle important, non seulement sur le développement de la plante, mais aussi sur son activité et, à l'appui de cette assertion, on peut citer le Dr J. CHEVALIER (5) qui dit : « Un plant de Digitale poussant en terrain calcaire peut présenter des feuilles de belle apparence mais ne fournissant pas ou presque pas de digitaline cristallisable ; transporté en terrain granitique, il fournira l'année suivante une proportion très convenable de ce glucoside et deviendra une plante médicinale marchande, alors qu'elle ne l'était pas ».

Par contre, si l'on en croit BURMANN (6), le *manganèse* aurait réellement une action spécifique. D'après cet auteur, le manganèse se rencontre dans la Digitale pourpre et n'existe pas dans les espèces : *D. lutea* et *D. ambigua*. Il en résulterait que les terrains renfermant du Mn sont les seuls où la Digitale pourpre pousse à l'état sauvage et où l'on puisse la cultiver.

(1) G. ROUY. — Flore française, 1909, XI, p. 100.

(2) H. COSTES. — Flore descriptive et illustrée de la France, de la Corse, etc. 1906, III, p. 25.

(3) DRUDE. — Deutschland Pflanzengeographie, 1896, I, p. 174.

(4) R. CHODAT. — Sur le *Digitalis purpurea* « plante calcifuge ». - *Bull. Soc. Botanique de Genève*, 1913, (2^e série), 5, n^o 9, p. 288-296.

(5) J. CHEVALIER. — Devons-nous cultiver les plantes médicinales ? *Bull. Sc. Pharmacol.*, 1918, 25, p., 176-177.

(6) J. BURMANN. — Présence du Mn dans la digitale pourpre. *Journ. suisse de Pharm.*, 7 oct. 1911, 49, p., 562-563.

En effet, ce métal existe en proportion appréciable dans les grès ferrugineux du Harz, des Vosges et de la Thuringe.

Il en est de même en Norvège, où KNUTSEN (1) a dosé le manganèse dans les fleurs, les tiges et les racines de Digitale, ainsi que dans le sol. Dans les cendres de Digitale, il trouvait une teneur moyenne en Mn de plus de 0.60 %. D'autre part, le sol révélait à l'analyse une teneur de 0.20 de Mn. Par conséquent, dans les cendres de la plante, il y aurait une concentration de Mn qui semblerait indiquer que la plante met à profit ce métal qu'elle retire du sol.

L'absence de grès riche en fer et en manganèse, dans le sol helvétique, expliquerait la rareté de la Digitale pourpre en Suisse. A l'appui de cette observation, des Digitales cultivées en 1898, dans le Valais, sont devenues inactives au bout de quelques générations et elles ont même bientôt disparu.

M. le Professeur PERROT a bien voulu nous faire part de l'observation suivante. En Champagne, le sol, franchement calcaire, dépourvu de manganèse, se prête mal à la végétation de la Digitale pourpre. Lorsque celle-ci est plantée dans les jardins, elle ne tarde pas à souffrir, la corolle se décolore et la plante dépérit ultérieurement. Cette absence de pigments et cette végétation défectueuse sont très vraisemblablement en rapport avec l'absence de manganèse et l'alcalinité du sol.

On voit donc combien les circonstances climatiques et la nature du sol influent sur la végétation et sur la valeur des feuilles.

Dès lors, il est évident que la culture de la Digitale, dans certaines conditions, pourra être tentée avec des chances de succès.

Divers essais ont été entrepris déjà, que nous allons résumer, avant d'exposer nos expériences personnelles. Nous envisagerons successivement ce qui concerne les soins culturaux, puis l'emploi des engrais.

(1) KNUTSEN. — Ueber Manganbestimmung in norwegischer Digitalis purpurea. *Pharm. Zentralhalle*, 1921, 62, p. 205.

A. — Soins cultureux.

En 1919, MM. GORIS et DEMILLY (1) conseillent, pour la culture de la Digitale, de faire un semis des graines, dès l'automne, dans un terrain siliceux.

Ils recommandent, en raison de la finesse des graines, de mélanger celles-ci avec du sable blanc très fin et très sec, pour éviter d'avoir des plants trop serrés, afin de ne pas amoindrir leur vigueur.

Vers le mois d'avril, replanter en lignes espacées de 80 c/m. et disposer chaque plant à 30 c/m. de l'autre.

Se conformant à la prescription du Codex, qui dit que l'on doit récolter les feuilles de la deuxième année, les auteurs font valoir qu'ils se trouvent dans de bonnes conditions de récolte, la graine ayant été semée à l'automne, les feuilles bonnes à récolter sont nées au printemps et se trouvent, de ce fait, toutes de seconde année.

Bien que le semis en place ait paru à BÉLA PATER réalisable, car il économise beaucoup de main-d'œuvre (2), il est cependant à noter que les graines semées directement ne germent en général pas très bien.

STOCKBERGER, en 1915, disait que l'on obtenait ainsi des résultats très inégaux (3).

C'est également l'opinion de KOCH et BUTLER (4). Ceci n'a pas échappé à BÉLA PATER qui dit qu'en transplantant de jeunes pieds, il se produit également dans les lignes des manquants inévitables.

Les graines de Digitale étant très petites, doivent être mêlées à de la terre fine ou à du sable et le mélange semé dans

(1) A. GORIS et J. DEMILLY. — La culture des plantes médicinales. Paris, 1919, p. 98.

(2) BÉLA PATER. — Ueber Digitaliskultur. *Pharm. Monatshefte*, 1922, 3, p. 94-97.

(3) W. W. STOCKBERGER. — Drugs Plants under Cultivation. *U. S. Dept Agr., Farmer's Bull.*, 1915, n° 663, p. 1-39.

(4) G. P. KOCH et J. R. BUTLER. — Digitalis purpurea. *Amer. Journ. of Pharm.*, 1919, 91, p. 211-221.

un sol préparé c'est-à-dire dans un sol fumé, pioché et retourné de façon à supprimer les grosses mottes. Au lieu de semer à la main, BÉLA PATER avait imaginé, en 1917, d'ensemencer à l'aide d'une machine. Ceci ne lui a procuré aucune économie de graines ni de main-d'œuvre.

Après ensemencement, on peut faire un binage léger et un roulage modéré, pour rendre le sol plus consistant ; on peut aussi, comme cela a été fait en 1920, recouvrir le semis avec des aiguilles de pin.

Dans le cas de semis direct, BÉLA PATER considère l'automne (octobre) comme l'époque la plus favorable.

Personnellement, en octobre 1928, nous avons semé 60 gr. de graines de l'année sur une parcelle de 30 mètres carrés. Au bout de six semaines, quelques rares graines ont germé. L'hiver 1928-1929 a été rude et au printemps suivant, ces jeunes plants se sont développés normalement, mais leur nombre n'était réellement pas en rapport avec la quantité de graines semées.

Lorsque l'on veut semer pour repiquer ensuite, les auteurs sont d'accord pour conseiller de pratiquer le semis en hiver.

BORNEMAN (1) conseille de faire l'ensemencement en serre dès la première semaine de mars. Les germinations apparaissent au bout de 9 jours, et, au bout de 3 semaines, on peut facilement les transplanter sur des plates-bandes provisoires. Quand les plants atteignent de 15 à 18 c/m. de hauteur, on peut les transplanter à nouveau, en plein champ, à 80 c/m. les uns des autres et à 1 mètre entre les rangées.

NEWCOMB (2) opère sensiblement de la même manière et recommande tout spécialement, d'éviter les mauvaises herbes

(1) J. A. BORNEMAN. — Cultivation of Medicinal Plants. *Amer. Journ. of Pharm.*, 1912, 84, p. 546-549.

(2) E. L. NEWCOMB. — The cultivation of Medicinal Plants at the College of Pharmacy of the University of Minnesota. *Amer. Journ. of Pharm.*, 1911, 83, p. 526-533.

E. L. NEWCOMB. — Digitalis ; its Cultivation Collection and Preparation. *Amer. Journ. Pharm.*, 1912, 84, p. 201-214.

et de maintenir une humidité suffisante. L'auteur insiste sur l'opportunité du repiquage par un temps humide et brumeux.

Ce deuxième mode cultural semble évidemment préférable au précédent, mais il nécessite plus de main-d'œuvre.

L'augmentation du rendement est-elle en rapport de l'augmentation de travail ?

Nous ne le croyons pas.

La culture sous couche présente d'ailleurs des aléas, comme BÉLA PATER l'a constaté en 1920 : « les plantules ont poussé très vite, mais la plupart ont été rôties ».

A mesure que les plantes grandissent, on peut s'apercevoir que certaines sont trop serrées ; cela se produit surtout lorsque plusieurs graines ont germé côte à côte. Il est alors utile d'éclaircir (en mai par exemple).

Un sarclage pendant chacun des trois mois d'été a été également nécessaire.

BÉLA PATER indique un espacement de 30 c/m. sur 30 c/m. Etant donné les dimensions des feuilles, ceci nous semble un peu rapproché. Par contre, BORNEMAN, comme nous l'avons vu, indique 80 c/m. sur 1 mètre, ce qui nous semble une perte de terrain. Personnellement, nous avons repiqué le plus souvent à des intervalles de 40 à 50 c/m.

L'époque de la récolte est évidemment variable selon les régions et les terrains. En France, la floraison a lieu à partir de juin de la deuxième année. Dans les essais des auteurs déjà cités, on obtient une proportion suffisante de feuilles dès l'automne qui suit la germination.

B. — Influence des engrais.

Avant d'étudier l'influence des engrais sur la Digitale, il nous semble nécessaire de rappeler en quelques mots les constituants minéraux de la plante.

Les feuilles sèches donnent de 7,1 à 14,4 % de cendres, soit en moyenne de 10 à 11 %.

La Pharmacopée autrichienne (1906) fixe pour ces cendres

une proportion maximum de 10 %, chiffre également admis par la Pharmacopée néerlandaise de 1925. La Pharmacopée allemande (édition de 1926) élève ce maximum à 13 %, tandis que la Pharmacopée des Etats-Unis, parue la même année, sans fixer de limite pour les cendres totales, n'admet pas plus de 5 % de cendres insolubles dans les acides.

Il a été remarqué que le limbe, séparé des pétioles, accuse une teneur en cendres plus élevée : 16,4 % d'après GRESHOFF (1) et même 18,5 % d'après VAN RIEL (2).

Sans trouver un taux aussi fort, les auteurs américains ont fréquemment obtenu plus de 10 % de cendres.

En dehors des composants habituels des cendres végétales (Si, K, Na, Mg, Ca, Fe, chlorures, sulfates, nitrates, phosphates, etc.), il est intéressant de noter la présence d'une proportion relativement élevée de manganèse. Les cendres sont souvent colorées en vert par un oxyde de manganèse, la proportion de ce métal pouvant atteindre jusqu'à 9 % du poids des cendres.

D'après FREUND, la teneur en manganèse varie de 0,819 à 3,838 % de cendres dans les Digitales de l'Allemagne. Dans les cendres de Digitales de Norvège, KNUTSEN a trouvé 0,42 à 0,73 % de manganèse (3). Selon l'organe envisagé dans la plante, cet auteur a obtenu :

		Plante sèche		Cendres
		Mn %	Cendres %	Mn %
Plantes fleuries	Feuilles. . .	0.052	7.02	0.75
	Fleurs. . . .	0.047	7.69	0.62
	Tiges.	0.016	3.93	0.42
	Racines. . .	0.032	4.42	0.73
Feuilles des plantes non fleuries		0.064	9.61	0.67

(1) GRESHOFF. — Cendres de la Digitale. *Pharm. Weekblad*, 1902, 39, p. 881-882, et : *Pharm. Journ.*, 1902, (2), 15, p. 601.

(2) VAN RIEL. — Aschgehalte van Fol. Digitalis. *Pharm. Weekblad*, 1902, 39, p. 945.

(3) KNUTSEN. — Ueber Manganbestimmung in norwegischer *Digitalis purpurea*. *Pharm. Zentralhalle*, 1921, 62, p. 205.

Les engrais que l'on a utilisés pour la culture de la Digitale sont d'origine minérale ou organique. Citons en particulier le sulfate neutre de potasse, le nitrate de soude, le sulfate de magnésium, le sulfate d'ammoniaque, le sulfate ferreux, le sulfate de manganèse, le carbonate de chaux, le phosphate monocalcique, le fumier de cheval et le fumier d'étable.

G. P. KOCH et J. R. BUTLER (1) ont donné, en 1919, une formule d'engrais complet de composition suivante :

Carbonate de chaux.	1000 livres
Phosphate monocalcique à 2 H ² O.	800 »
Sulfate de potasse.	400 »
Nitrate de soude.	600 »
Sulfate de magnésie.	100 »

par acre.

D'après eux, cette formule leur aurait donné le meilleur rendement. Ils ont expérimenté dans une terre grasse et argileuse, où le sulfate de manganèse pas plus que le sulfate de fer, à haute dose n'ont donné de bons résultats.

Sur un autre terrain, le sulfate de manganèse a augmenté de 17 % l'activité des Digitales.

En 1924, DAUPHINEE a analysé (2) des plantes cultivées, en Colombie britannique, à l'aide d'engrais pendant leur dernière année de végétation. Sur quatre plates-bandes d'une surface de 18 mètres carrés chacune, l'une a reçu 100 livres de fumier d'étable et a donné 4 livres de feuilles sèches ; la seconde, avec 2 livres de sulfate d'ammoniaque, la troisième avec 4 livres de superphosphate, et la quatrième sans aucun engrais, ont donné chacune 2 livres de feuilles sèches.

Si l'on s'en tient au poids sec, le fumier d'étable a permis de doubler la récolte, mais en essayant sur des chats et des

(1) G. P. KOCH et J. R. BUTLER. — *Digitalis purpurea*. *Amer. Journ. of Pharm.*, 1919, 91, p. 211-221.

(2) J. A. DAUPHINEE. — The physiological Value of British Columbian Foxgloves. *Amer. Journ. of Pharm.*, nov. 1924, 96, p. 796-804.

cobayes l'activité des différents lots de feuilles, l'auteur a observé que l'engrais d'étable restait le meilleur fertilisant et que le sulfate d'ammoniaque donnait aussi des plantes plus actives que celles qui avaient reçu du superphosphate ou celles qui avaient poussé sans engrais.

En Italie, G. LEONE n'a pas constaté d'amélioration par l'emploi des engrais chimiques (1) ; au contraire, le fumier de cheval a amené une augmentation du poids de la récolte en même temps que de la teneur en glucosides actifs.

(1) GUSTAVO LEONE. — Azione e valore biologico di alcune Digitali coltivate nel R. Orto botanico di Napoli. (Action et valeur biologique de quelques Digitales cultivées au Jardin botanique royal de Naples.) *Bollet. dell' Orto botanico della R. Univ. di Napoli*, 1924, 7, p. 255-263.

CHAPITRE IV

Expériences personnelles de culture

a). LE TERRAIN.

Nos essais ont eu lieu en 1928 et 1929 à Coutances, en 1930 à Saint-Lô. Ils ont été effectués, tant la première que la deuxième année, sur un même champ que nous avons fait défricher au mois de janvier 1928.

La recherche du terrain nous créa quelques difficultés. Son choix était d'une importance primordiale pour mener à bien nos expériences.

La Digitale ne poussant convenablement que dans les terres à réaction acide, nous avons commencé avant toutes autres analyses de la nature du sol, à déterminer le pH des couches végétales des champs dont nous pouvions disposer. Nous avons effectué cette recherche par la méthode de COMBER, au sulfocyanure de potassium, nous reportant à l'échelle colorimétrique mise au point par BRIOUX (1).

Le principe de cette méthode consiste à agiter 2 à 3

(1) Ch. BRIOUX. — Une bonne méthode de triage des sols acides. *C. R. Acad. Agric. de France*, 1924, 10, p. 954-957.

grammes de terre sèche avec 5 cc. d'une solution de 40 grammes de sulfocyanure de potassium pour un litre d'alcool neutre à 95°.

Les sols acides renferment une petite quantité de sels ferriques solubles dans les conditions de l'essai, et qui donnent une coloration variant du rose pâle au rouge foncé opaque.

Au contraire, avec les sols neutres ou alcalins, la solution alcoolique de SCNK reste incolore ; on emploie alors comme contrôle une solution analogue rougie à l'aide de quelques gouttes de perchlorure de fer dilué.

Dans le cas d'un sol franchement alcalin, la chaux qu'il contient décolore le réactif.

Un sol plus ou moins acide possède un pH compris entre 4 et 6,5, un sol neutre arrive aux environs de 7 ; un sol alcalin possède un pH supérieur à 7.

C'est ainsi que nous avons retenu, parmi les sols examinés, un terrain situé à Coutances. En suivant la méthode de COMBER, la réaction du sol donnait une coloration rouge grenat correspondant à un pH voisin de 4,5.

Deux autres raisons nous ont guidé dans le choix définitif de ce champ. La première, c'est qu'il était inculte et que nos résultats ne seraient pas faussés par des améliorations antérieures du sol. La deuxième, c'est qu'il y poussait spontanément des Digitales, en même temps, d'ailleurs, et ceci à titre documentaire, que des Genêts et des Fougères.

Avant de commencer les essais, nous avons procédé à une analyse de la terre. Les résultats obtenus furent les suivants :

Pour 1000 de matières à l'état sec

Terre fine	690.
Cailloux et graviers (gneiss et grès en décomposition) .	310.
Azote total pour 1000 de terre brute sèche. . . .	0.73
Acide phosphorique soluble dans les acides concentrés .	0.43
Potasse.	0.54
Chaux.	0.32
Manganèse exprimé en Mn.	0.16

Eléments assimilables

Acide phosphorique soluble dans les acides faibles.	0.033
Potasse	0.085
Réaction du sol = acide	
Acidité évaluée en chaux	1.50
p. H. = 4.5	

CONCLUSION. — Terre pauvre, notamment en acide phosphorique, potasse, chaux et manganèse, très pauvre en acide phosphorique et potasse assimilables, très acide.

L'espace choisi était sur le sommet d'une petite élévation de terrain, à 60 mètres environ d'altitude au-dessus du niveau de la mer. Elle était elle-même dominée par un coteau plus haut, qui protégeait la culture des vents du Nord et de l'Ouest. Du côté Nord il y avait une haie d'arbrisseaux et du côté Ouest trois grands hêtres. Ils projetaient de l'ombre sur une partie du terrain à certaines heures de la journée. Nous avons jugé nécessaire de les faire tous abattre, craignant que la Digitale puisse, à l'égal de la Belladone par exemple, subir dans son développement l'influence des radiations solaires. Nous avons donc obtenu ainsi un terrain *uniformément ensoleillé* pour nous mettre à l'abri de cette cause d'erreur.

Le terrain, de forme rectangulaire, avait 27 mètres de longueur sur 15 mètres de largeur. Nous avons fait dresser cinq séries de trois planches de 12 m. 50 de longueur sur 0 m. 80 de largeur. L'intervalle entre chaque planche de la même série était de 0 m. 40 et celui entre chaque série était de 1 mètre.

2°) la race de Belfort, dont les plants avaient été cueillis par les soins de M. BÉHA, pharmacien à Belfort, au Mont dit du Salbert qui surplombe Belfort à une altitude de 550 mètres.

3°) la race de Dun-le-Palleteau (Creuse), dont les jeunes plants avaient été cueillis par notre camarade GOGUYER-DESSAGNES (1).

Les raisons qui fixèrent notre choix furent les suivantes : Il nous sembla que, tentant nos expériences à Coutances, il s'imposait de retenir la race de Coutances. Quant aux races de Belfort et de Dun-le-Palleteau, elles nous semblèrent les plus intéressantes parmi les races françaises, eu égard à leur plus forte teneur en glucoside.

c). — LE CHOIX DES ENGRAIS.

Parmi les raisons qui ont guidé notre choix entre les nombreuses formules que nous aurions pu essayer, il est un principe dont avons tenu à ne pas nous écarter : celui de ne pas combattre la réaction acide de notre sol. D'après les expériences de CHODAT, il semble établi que la Digitale, qui est donnée comme plante calcifuge ne le serait pas du fait de l'ion calcium, mais par la réaction alcaline des sels de chaux qui ont été employés dans les expériences effectuées (2).

C'est pour cette raison que nous avons retenu dans la composition de nos formules :

1°) le *sulfate d'ammoniaque*, qui est un engrais azoté à réaction acide (un excès d'acide sulfurique se trouve toujours dans le produit industriel) ;

2°) le *superphosphate minéral*, qui est un sel calcique à réaction acide, de préférence aux phosphates neutres ou alcalins.

Tout en restant en accord avec le principe de la réaction acide du terrain, nous avons voulu également essayer l'in-

(1) Ce nous est un agréable devoir de remercier ici nos aimables confrères pour tout le soin qu'ils ont apporté dans la cueillette et l'expédition des jeunes plants.

(2) R. CHODAT. — Sur le *Digitalis purpurea*, « plante calcifuge ». *Bull. Soc. Botanique de Genève*, 1913, (2^e s.), 5, n° 9, p. 288-296.

fluence de la potasse. On a remarqué que la Digitale croît abondamment dans les Vosges et le Limousin, dont les terrains sont particulièrement riches en sels potassiques et à réaction acide. Nous avons retenu le sulfate de potasse qui est un engrais à réaction neutre et par conséquent ne modifie pas la réaction initiale du terrain. A titre d'engrais complémentaire, nous avons essayé la magnésie sous forme de sulfate car elle se retrouve constamment et en assez forte proportion dans les cendres de la Digitale.

Essais de 1928

Le terrain, défriché à la fin de janvier, fut défoncé à une profondeur de deux hauteurs de bêche et laissé en terre brute pendant deux semaines afin d'en aérer la partie végétale. Nous avons procédé ensuite à l'épandage des engrais en les répartissant dans le sol jusqu'à environ une vingtaine de centimètres de profondeur, puis nous avons nivelé nos planches ; le terrain était alors prêt à recevoir les jeunes plants de Digitale.

Nos expériences portèrent la première année sur quatre formules d'engrais :

FORMULES N ^{os}	1	2	3	4
Sulfate de potasse (46 % K ² O) . .	600	1200	2400	2400
Sulfate d'ammoniaque (20 % Az) .	600	600	600	1200
Superphosphate minéral (16 % P ² O ⁵)	1200	1200	1200	1200
Sulfate de magnésie.	150	150	150	150
Les nombres expriment des grammes.				

Chaque formule était établie pour 30 mètres carrés, soit la superficie des trois planches correspondant à une série.

Chaque formule donnait, comme éléments fertilisants pour 30 mètres carrés :

FORMULES N ^{os}	1	2	3	4
—	—	—	—	—
en K ² O.	276	552	1104	1104
en Az	120	120	120	240
en P ² O ⁵	192	192	192	192

Nous avons mis en évidence par le diagramme suivant les quantités d'éléments fertilisants fournis à chaque série.

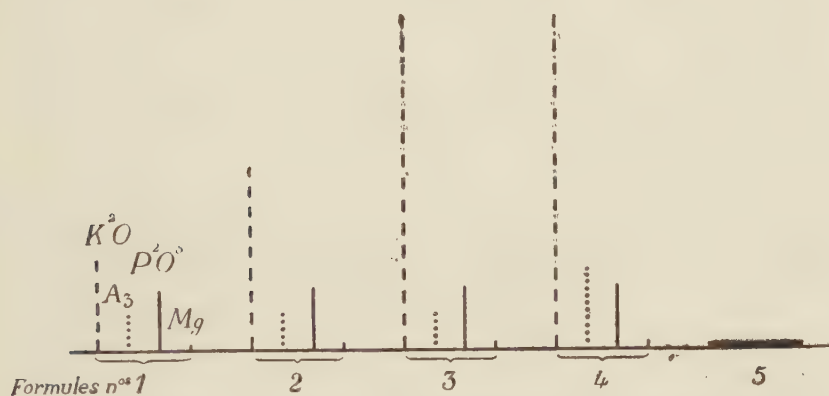


Fig. 2. — Quantités d'éléments fertilisants fournis en 1928 à chaque série de plants. La série 5 n'a pas reçu d'engrais.

Dans les trois premières séries, nous faisons varier le facteur potasse K²O et dans la quatrième formule, le facteur Az par rapport à la formule 3.

Nos quatre formules furent donc réparties dans quatre séries de planches différentes, la cinquième série qui avait été dressée fut laissée vierge d'engrais, à titre de témoin. Le repiquage des jeunes plants fut fait les 15 et 16 mars. Les jeunes *Digitales* avaient une collerette de feuilles de 8 à 10 centimètres de diamètre. Elles furent repiquées sur chaque planche en ligne à raison d'une tous les 50 centimètres. Dans chaque série, nous avons réservé une planche de plants de Coutances que nous désignerons dans l'exposé qui va suivre par l'abréviation : « Planche Coutances » ; une autre planche de plants de Belfort « Planche Belfort » et une autre planche de plants de Dun-le-Palleteau « Planche Dun ».

Végétation.

Pendant les quelques semaines qui suivirent le repiquage, il y eut une période de sécheresse, de sorte que les engrais ne

furent que partiellement solubilisés. Les dernières semaines de mai furent très pluvieuses mais très froides, ce qui retarda le développement des plantes et, à cette date, les jardiniers considéraient le 1^{er} semestre de 1928 comme particulièrement défavorable à la végétation.

Dans les courants de mai et de juillet, nous avons fait deux sarclages pour empêcher l'envahissement de nos planches par les mauvaises herbes.

La plupart des jeunes plants qui furent repiqués ont repris. Nous n'avons eu environ que 2 à 3 pieds par planche, qui périrent au cours des essais.

Les deux tiers des plantes, environ, ont fleuri au début de l'été. C'est, en somme, une grosse proportion par rapport à celles qui ne fleurissent pas. Ce résultat fut plutôt défavorable, car la teneur en glucoside est, dit-on, plus forte chez les plantes n'ayant pas fleuri dans l'année. A l'époque où nous avons fait la cueillette des jeunes plants pour le repiquage, c'est-à-dire à la fin de l'hiver, les souches de l'année précédente n'ont plus que quelques feuilles vertes, souvent petites et qui peuvent les faire assez facilement confondre avec les jeunes pieds provenant des graines qui ont germé à la fin de l'automne précédent. Au hasard de la cueillette, nous avons repiqué des plants de première et des plants de deuxième année ; ces derniers ayant poussé normalement leur hampe florale, nous avons là l'explication de la forte proportion de plantes fleuries. Il y avait lieu de tenir compte de cet inconvénient dans les essais ultérieurs. On verra plus loin comment les expériences de 1929 sont satisfaisantes à cet égard.

Récolte.

A partir du début de juin, nous avons commencé la récolte des plantes fleuries. Avant que les boutons ne soient complètement éclos, nous avons cueilli les feuilles de la base de chaque plante et nous les avons pesées pied par pied, afin de pouvoir établir le tableau suivant, qui donne les moyennes

des poids de feuilles fraîches, exprimés en grammes, par pied de :

Plantes ayant fleuri

Séries	1	2	3	4	5
Planche Coutances.	106	130	138	139	77
Planche Belfort.	156	224	233	219	63
Planche Dun.	128	142	169	158	72

Au début de septembre, nous avons récolté les feuilles des pieds n'ayant pas fleuri et dressé également le tableau des moyennes des poids correspondants.

Plantes n'ayant pas fleuri

Séries	1	2	3	4	5
Planche Coutances.	330	323	433	425	248
Planche Belfort.	210	285	405	427	145

Nous figurons par le diagramme suivant le résultat de nos expériences de 1928.

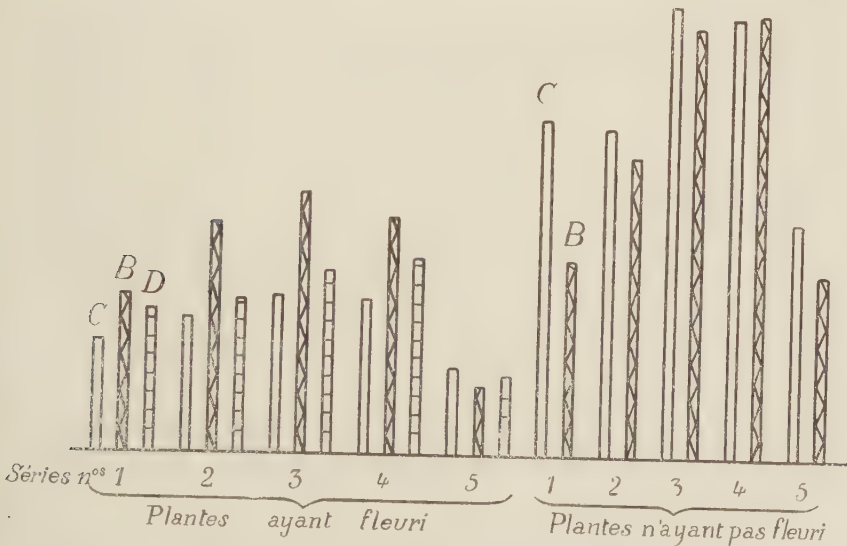


Fig 3. — Rendement des Digitales cultivées en 1928. Les hauteurs sont à la même échelle que dans les figures 5 et 6.

Il est à remarquer :

1°) que la récolte de la série sans engrais est nettement déficitaire, par rapport aux séries ayant reçu des engrais ;

2°) que les séries 3 et 4, qui ont les meilleurs rendements, sont les formules dont la constitution a la plus forte teneur en sulfate de potasse. La formule 2 est, après les formules 3 et 4, celle qui en contient la plus grande proportion et c'est elle qui, dans le classement, vient immédiatement après.

En somme, le rendement en poids de feuilles fraîches subit, ici, une marche parallèle à la teneur en potasse.

Les résultats de 1928 ne donnent aucune indication sur le rôle possible de l'azote.

C'est en nous guidant sur les enseignements de notre première récolte que nous avons continué nos essais pendant l'année suivante.

Essais de 1929

Nos expériences portèrent sur les mêmes races et sur les mêmes engrais que l'année précédente, mais en faisant varier tous les éléments de la formule 4, qui était celle qui avait donné la meilleure récolte, pour tenter de nous rendre compte du degré d'influence de chacun de ses constituants : Az, P^2O^5 , K.

Au début de janvier, nous avons fait retourner le champ pour le laisser en terre brute afin d'aérer la couche végétative. En même temps, nous avons fumé le terrain entier avec du fumier de cheval, consommé à raison de 25 kgs à l'are. L'hiver fut très long et froid ; ce n'est qu'à la fin de mars que nous avons pu épandre les engrais, en les enfouissant dans le sol d'une demi-hauteur de bêche.

Sur le côté Ouest du terrain, nous avons pu aménager une nouvelle série de planches, ce qui nous a permis d'expérimenter six formules d'engrais.

Les formules étaient les suivantes :

FORMULES Nos	<i>4</i>	<i>4^b</i>	<i>4^c</i>	<i>4^d</i>	<i>4^e</i>	3
Sulfate de potasse 46 % K_2O	2400	2400	2400	1200	2400	2400
Sulfate d'ammoniaque 20 % Az	1200	—	1200	2400	1200	600
Superphosphate minéral 16 % P_2O_5 .	1200	1200	1200	1200	—	1200
Sulfate de magnésie	150	150	—	150	150	150

Les nombres expriment des grammes.

Chaque formule était établie pour 30 mètres carrés, c'est-à-dire la superficie de trois planches qui correspondent à une série.

Chaque formule donne, comme éléments fertilisants pour 30 mètres carrés :

FORMULES Nos	<i>4</i>	<i>4^b</i>	<i>4^c</i>	<i>4^d</i>	<i>4^e</i>	3
—	—	—	—	—	—	—
en K_2O	1104	1104	1104	552	1104	1104
en Az	240	—	240	480	240	120
en P_2O_5	192	192	192	192	—	192

Nous avons mis en évidence par le diagramme suivant les quantités d'éléments fertilisants fournis à chaque série.

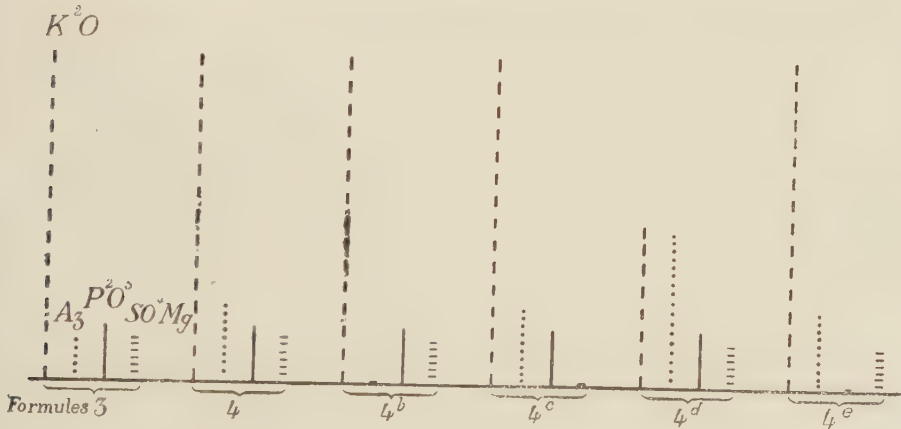


Fig. 4. — Quantités d'éléments fertilisants fournis en 1929 à chaque série de plants. Les hauteurs sont à la même échelle que dans la fig. 2.

La formule 4 témoin est la formule 4 de l'an dernier ;

d• 4^b est la même formule sans azote ;

d° 4^c est la formule 4 sans sulfate de magnésie ;

d° 4^d est la formule 4 augmentée en azote et diminuée en potasse ;

d° 4^e est la formule 4 sans superphosphate ;

d° 3 est la même formule 3 que celle de l'an dernier.

Les jeunes plants furent repiqués dans la première quinzaine d'avril, en ligne, à raison d'un tous les cinquante centimètres, comme l'année précédente. Nous les avons choisis peu développés, en prenant grand soin que chaque pied n'adhère pas à une souche de l'année précédente. Cette précaution nous a permis d'obtenir un très grand nombre de pieds qui n'ont pas fleuri dans le cours de nos essais.

Pendant la première partie d'avril, le temps étant très sec, nous avons fait arroser chaque matin avant même le repiquage des jeunes plants, pour aider à la solubilisation des engrais. L'arrosage matinal fut continué pendant quelques jours après le repiquage, puis il fut cessé en raison de l'humidité et de la douceur de la température qui dura jusqu'à la mi-juin, époque à laquelle quelques rares plants ont fleuri.

En raison de la trop faible proportion de plantes fleuries, il nous a paru inutile d'établir séparément le rendement de celle-ci.

Au début de septembre, quelques feuilles commençant à jaunir, nous avons procédé à la récolte le 11 septembre, après avoir photographié les planches typiques que nous reproduisons ci-contre.

Année 1929





4^a

Plants de Digitale, repiqués en avril 1929

Photographies prises au mois de septembre 1929

on peut remarquer la différence de développement selon les engrais employés



4^b

Le tableau ci-dessous indique les résultats de la récolte.

Séries	Planches	Nombre de pieds récoltés	Poids total de feuilles fraîches récoltées	Poids moyen de feuilles fraîches par pied
4	Coutances	23	8 k 050	0 k 350
4	Dun	16	4 k 128	0 k 258
4	Belfort	15	2 k 025	0 k 135
4 b	Coutances	23	9 k 055	0 k 385
4 b	Dun	18	4 k 950	0 k 275
4 b	Belfort	18	3 k 330	0 k 185
4 c	Coutances	22	8 k 030	0 k 365
4 c	Dun	22	5 k 698	0 k 259
4 c	Belfort	18	2 k 232	0 k 124
4 d	Coutances	21	4 k 977	0 k 237
4 d	Dun	21	2 k 625	0 k 125
4 d	Belfort	15	1 k 110	0 k 074
4 e	Coutances	20	3 k 080	0 k 154
4 e	Dun	16	1 k 296	0 k 081
4 e	Belfort	17	1 k 275	0 k 075
3	Coutances	22	8 k 844	0 k 402
3	Dun	16	4 k 228	0 k 302
3	Belfort	18	3 k 654	0 k 203
Plantes sauvages		8	0 k 975	0 k 122

Dans le tableau précédent, nous avons fait figurer la récolte que nous avons effectuée des plantes sauvages ayant poussé spontanément au bord du terrain. Par rapport aux planches de Coutances, la moyenne des feuilles par pied est nettement inférieure aux planches de même race qui ont été cultivées.

Comme pour l'année 1928, nous avons dressé à la même échelle le diagramme suivant pour mettre en évidence les résultats acquis.

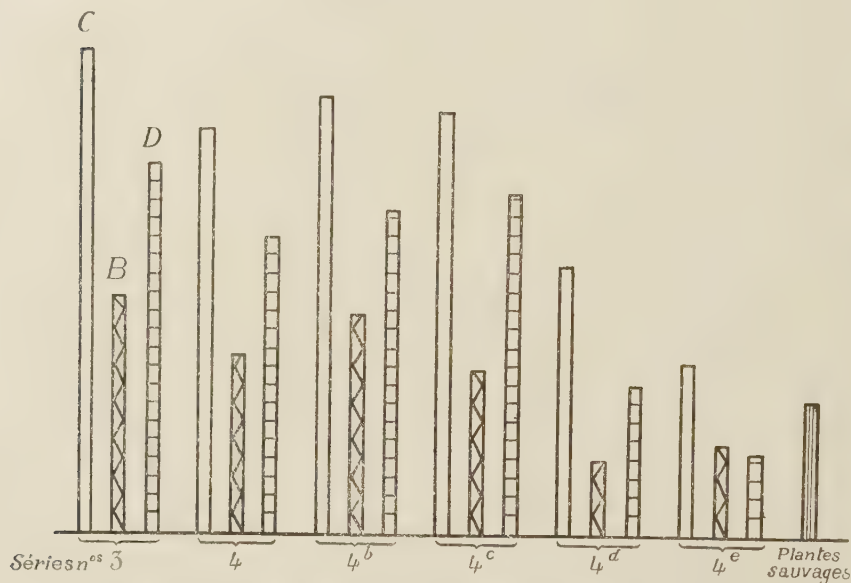


Fig. 5. — Rendement des Digitalis cultivées en 1929.
Les hauteurs sont à la même échelle dans les figures 3, 5 et 6.

Les résultats de 1929 corroborent ceux de l'année précédente.

En effet :

Au point de vue de l'influence du sulfate de potasse, la série 4^d, qui est la moins riche est également une de celles qui ont le plus faible rendement.

A quantité égale de sulfate de potasse (comparer les formules 4 et 3), le rendement et la teneur en sulfate d'ammoniaque sont en rapport inverse.

D'autre part la série 4^e, qui a le plus faible rendement est celle qui comparée aux autres séries ne contient pas de superphosphates, les pourcentages d'azote et de potasse restant les mêmes.

En comparant les meilleurs rendements de plantes n'ayant

pas fleuri au cours de nos essais de 1928 et de 1929, nous ne constatons pas une augmentation de ce rendement en 1929. Or, pendant les essais culturaux de cette dernière année, nous avons mis dans le sol du fumier de cheval dans toutes les planches, en supplément des engrais employés.

Essais de 1930

C'est en nous inspirant des enseignements tirés des essais des deux années précédentes que nous avons adopté le plan du travail pour les recherches à effectuer au cours de l'année 1930.

Il nous a paru préférable de changer le terrain d'expérience. Pour des raisons personnelles, le nouveau fut cherché auprès de la ville de Saint-Lô. Comme précédemment, nous avons limité notre choix à des terrains aux abords desquels poussaient spontanément des Digitales sauvages. Nous avons retenu un terrain industriel inculte, dans lequel la réaction de la couche végétative était nettement acide.

Avant de commencer les essais, nous avons procédé à une analyse de la terre dont nous donnons ci-après les résultats.

1°) Analyse physique.

Pour 100 de matières à l'état sec

Cailloux et graviers.	15.5
Sable grossier.	11.5
Sable fin.	31.5
Limon.	20.9
Argile.	15.2
Matières humiques.	5.0
Sels de chaux solubles.	0.4

Terre argilo-limoneuse où prédominent les éléments fins.

2°) Analyse chimique.

Pour 1000 de matières à l'état sec

Terre fine.	856	
Cailloux et graviers.	154	
Azote total pour 1000 de terre brute sèche.	2.15	
Acide phosphorique soluble dans les acides concentrés.	1.83	
Potasse.	0.90	
Chaux.	3.70	
Manganèse.	0.54	

Éléments assimilables

Acide phosphorique soluble dans les acides faibles.	0.087
Potasse.	0.093
Réaction du sol = acide.	
Acidité évaluée en chaux.	0.531
$p\ H. = 5.8$	

Terre décalcifiée, acide, riche en azote, assez riche en acide phosphorique total et manganèse, mais manquant d'acide phosphorique assimilable, pauvre en potasse.

L'espace choisi était à flanc de coteau limitant une petite vallée, à 20 mètres environ d'altitude. Il était orienté vers le Nord, mais le coteau qui lui faisait face le protégeait en partie des vents froids. Il était limité à l'Est et au Sud par des haies qui étaient suffisamment éloignées des cultures, de sorte que ces dernières se trouvaient uniformément ensoleillées.

Ce champ d'expérience, de forme rectangulaire, avait 30 mètres de longueur sur 20 mètres de largeur. Nous avons fait dresser six séries de trois planches de 12 mètres de longueur sur 0 mètre 80 de largeur. L'intervalle entre chaque planche de la même série était de 0 mètre 40 et celui entre chaque série était de 1 mètre.

Le terrain fut défriché à la fin de Décembre 1929, défoncé à une profondeur de 2 hauteurs de bêche et laissé en terre brute. Au début de février, le jardinier traça les planches, puis à nouveau retourna la terre.

CHOIX DES ENGRAIS.

Au cours des années 1928 et 1929, nous avons cherché à établir l'influence de la potasse sous la forme de sulfate de potasse et celle de l'azote sous la forme de sulfate d'ammoniaque. En 1930, nous avons voulu voir la valeur du chlorure de potassium comme source de potasse et celle du nitrate de soude comme source d'azote. Nous avons voulu enfin rechercher l'influence du manganèse sur le développement de la Digitale.

A cet effet, nous avons établi les 5 formules d'engrais suivants :

	Nos 4	4 ^f	4 ^g	4 ^h	Mn
Sulfate de potasse	2400	—	2400	2400	—
Sulfate d'ammoniaque (20 % Az) . .	1200	1200	—	1200	—
Superphosphate minéral (16 % P ² O ⁵)	1200	1200	1200	1200	—
Chlorure de potassium (50 % K ² O) .	—	2304	—	—	—
Nitrate de soude (15 1/2 % Az) . . .	—	—	1548	—	—
Sulfate de manganèse (15 % Mn) . .	—	—	—	150	150

Les nombres expriment des grammes.

Chaque formule était établie pour 30 mètres carrés, c'est-à-dire la superficie de 3 planches correspondant à une série.

La formule n° 4 est la formule des années précédentes, moins le sulfate de magnésie.

Dans la formule 4^f, il y a substitution du chlorure de potassium au sulfate de potassium.

Dans la formule 4^g, il y a substitution du nitrate de soude au sulfate d'ammoniaque.

Dans la formule 4^h, il y a addition du sulfate de manganèse à la formule type n° 4.

La formule Mn ne comporte que du sulfate de manganèse.

Chacune des formules fut épandue à la surface d'une série de trois planches.

Nous réservâmes une série de trois planches vierge d'engrais à titre de témoin. Dans l'exposé nous appellerons cette série la série T.

Chaque formule donnait comme éléments fertilisants pour 30 mètres carrés :

FORMULES Nos	4	4 ^f	4 ^g	4 ^h	Mn
en K ² O	1104	1104	1104	1104	—
en Az	240	240	240	240	—
en P ² O ⁵	192	192	192	192	—
en Mn	—	—	—	22,5	22,5

En somme, les formules 4, 4^f, 4^u, 4^h, étaient égales entre elles, au point de vue de la quantité des éléments fertilisants ; mais ceux-ci, en ce qui concerne l'azote, se trouvent sous deux formes différentes (NH^3 et NO^3H) ; il en est de même pour K^2O , qui est tantôt sous forme de KCl , tantôt de SO^4K^2 .

Le 17 mars, nous avons réparti les différents engrais et les avons, comme précédemment, enfouis dans le sol à une demi-hauteur de bêche. Les jours qui suivirent furent pluvieux, ce qui contribua à assurer l'uniformité de la répartition et facilita la solubilisation des éléments fertilisants. Nous avons, comme pour les essais antérieurs, repiqué des jeunes plants de *Digitales* de même provenance que précédemment, c'est-à-dire de la même région Vosgienne et de Dun-le-Palleteau (Creuse). Cependant, nous mentionnons à seul titre indicatif, qu'au lieu de repiquer des plants de Coutances, nous avons repiqué des plants de la région de Saint-Lô. D'ailleurs, nous ne pensons pas qu'il y ait une différence de race, ces deux villes n'étant éloignées l'une de l'autre que de 28 kilomètres.

Le repiquage eut lieu en ligne, à raison d'un plant tous les 50 centimètres. La période qui suivit le repiquage fut moyennement pluvieuse ; seul, le mois de juin fut relativement sec. A cette époque quelques pieds fleurirent mais leur nombre fut très limité en raison des précautions prises lors du choix des jeunes plants destinés au repiquage.

Au début de septembre, quelques feuilles ont commencé à jaunir. Nous avons procédé à la récolte le 5 septembre après avoir photographié les planches de Saint-Lô dans chacune des séries.

Nous les reproduisons ci-après (Planche année 1930).

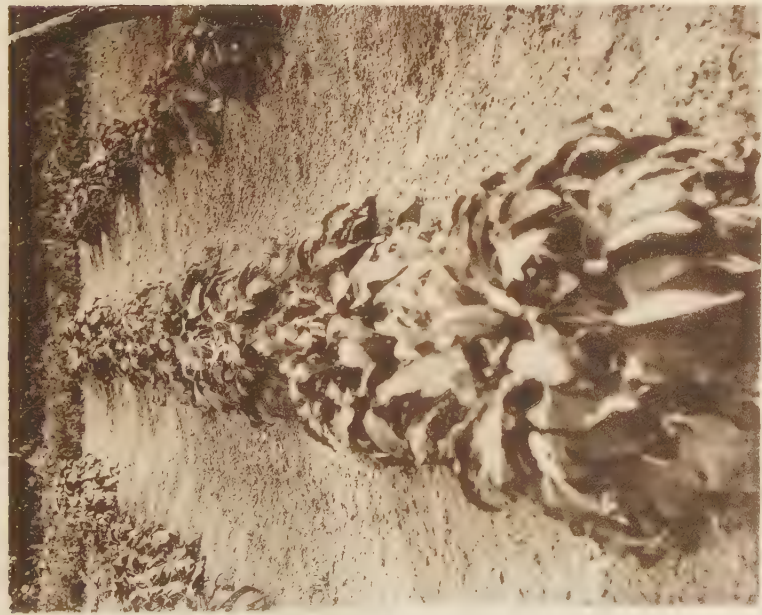
Année 1930



4



4



4^h



Ma

Plants de *Digitale*, repiqués en mars 1930
 Photographies prises au mois de septembre 1930
 on peut remarquer la différence de développement selon les engrais employés

Le tableau ci-dessous indique les résultats de la récolte :

Séries	Planches	Nombre de pieds récoltés	Poids total des feuilles fraîches récoltées	Poids moyen de feuilles fraîches par pied
4	Saint-Lô	20	16 k 340	0 k 820
	Dun	12	7 k 680	0 k 640
	Belfort	16	10 k 500	0 k 655
4 f	Saint-Lô	23	19 k 020	0 k 827
	Dun	13	8 k 385	0 k 645
	Belfort	18	14 k 940	0 k 830
4 g	Saint-Lô	21	16 k 905	0 k 805
	Dun	11	7 k 975	0 k 725
	Belfort	17	10 k 710	0 k 630
4 h	Saint-Lô	24	19 k 680	0 k 820
	Dun	15	10 k 105	0 k 675
	Belfort	19	12 k 160	0 k 640
Mn	Saint-Lô	21	8 k 610	0 k 410
	Dun	14	5 k 260	0 k 380
	Belfort	16	6 k 480	0 k 405
T	Saint-Lô	22	7 k 260	0 k 330
	Dun	17	5 k 185	0 k 305
	Belfort	16	4 k 640	0 k 290

Comme pour les années 1928 et 1929, nous avons dressé :
la même échelle le diagramme suivant pour mettre en évidence
les résultats acquis.

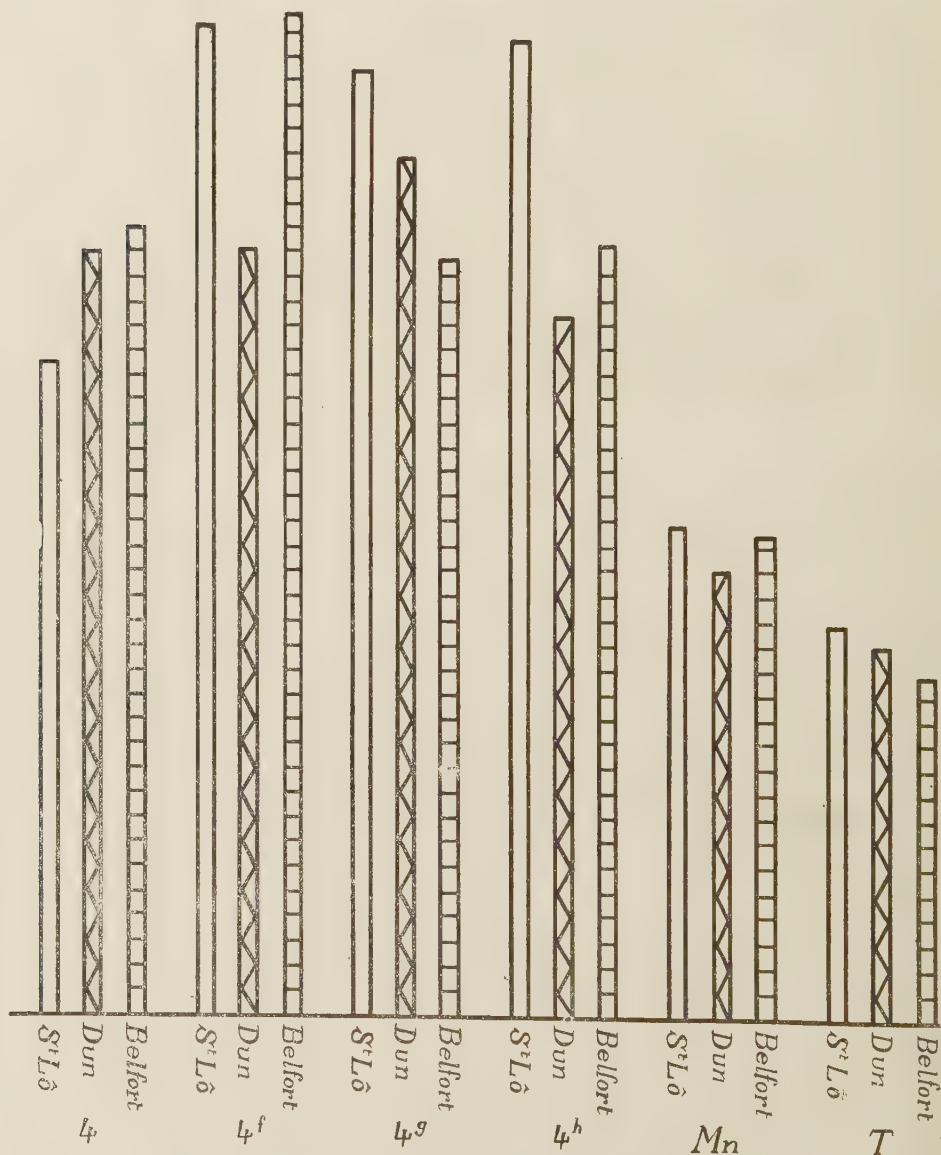


Fig. 6. — Rendement des Digitales cultivées en 1930.
Les hauteurs sont à la même échelle que dans les figures 3 et 5.

Il ressort de ce diagramme, que les quatre formules modifiées d'engrais ont influencé dans le même rapport le développement de la Digitale.

L'accroissement considérable de chaque plant de Digitale en 1930 est peut-être dû en partie :

1° au changement de terrain. Les deux terrains étaient sensiblement, au point de vue qualitatif, très comparables, mais dans celui de Saint-Lô, chaque élément constitutif était en quantité supérieure ; en particulier, la teneur en manganèse du terrain de Saint-Lô était triple de celle du terrain de Courtaignes. Y aurait-il là matière à expliquer, dans un certain rapport, l'augmentation du rendement dans les expériences de 1930, à Saint-Lô ?

2° à la meilleure répartition des périodes pluvieuses qui ont solubilisé en temps utile les engrais épandus ;

3°) au repiquage fait plus tôt en saison.

Conclusions.

Les expériences culturales que nous avons entreprises permettent d'établir qu'il est tout-à-fait possible d'augmenter le *développement* de la Digitale par une culture méthodique.

Des résultats obtenus et précédemment exposés, nous tirons dès à présent les conclusions suivantes :

1°) Les différentes races réagissent dans le même sens vis-à-vis des engrais employés.

2°) Les sels de potasse ont une influence nettement favorable sur le rendement en poids de feuilles.

Le sulfate de potassium et le chlorure de potassium peuvent être employés indifféremment.

La valeur de la potasse comme engrais semble due uniquement à la base potasse.

3°) L'acide phosphorique a une influence favorable.

4°) A partir d'une certaine proportion, l'azote sous forme de sulfate d'ammoniaque est nuisible à ce même rendement.

5°) Comme source d'azote, le sulfate d'ammoniaque et le nitrate de soude peuvent être employés indifféremment.

La valeur d'un engrais azoté employé pour la culture de la Digitale dépend de sa teneur en azote, et non de la forme sous laquelle il se trouve.

6°) Le sulfate de manganèse, employé seul, augmente dans une certaine mesure le développement de la Digitale. Associé à l'engrais complet (potasse, azote et phosphore), il semble indifférent.

7°) Le sulfate de magnésie, qui, dans nos formules d'engrais composés, avait été essayé à titre d'engrais complémentaire, ne semble pas présenter d'intérêt.

Nous considérons que les conclusions que nous venons d'exposer n'ont une valeur rigoureuse que pour nos expériences, car dans les essais culturaux trop de facteurs éminemment variables (nature du terrain, température, humidité) entrent en jeu et peuvent fausser les résultats.

Ainsi le sulfate de manganèse, comme engrais, n'a donné à KOCH et BUTLER aucun résultat, contrairement à l'opinion que nous émettons plus haut.

De même, G. LEONE au Jardin botanique de l'Université de Naples n'a noté aucune amélioration après l'emploi des engrais chimiques.

Alors que cet auteur avait eu une élévation du rendement par le fumier de cheval, nous n'avons obtenu en 1929 aucune augmentation du poids des feuilles par l'emploi de cet engrais.

Il nous semble que la seule raison possible d'expliquer ces divergences réside dans la différence des conditions culturales de ces expérimentateurs et des nôtres.

Dans les pages qui précèdent, nous n'avons envisagé que le rendement pondéral de la récolte.

Nous sommes parvenu, dans les conditions les plus favorables, à tripler le poids de la récolte par rapport aux témoins.

Il nous faut envisager maintenant la valeur des produits obtenus.

CHAPITRE V

Etude de la valeur des Digitales

Les méthodes d'essai

Les résultats des expériences précédentes montrent que, sans aucun doute, des pratiques culturales convenables et l'emploi des engrais permettent d'augmenter nettement le poids de la récolte.

Encore faut-il que le produit obtenu possède une teneur glucosidique (digitaline cristallisée) ou une activité physiologique égales à celles des plantes sauvages.

L'essai des produits de culture s'impose donc.

Avant de donner le résultat des essais effectués sur le produit des diverses cultures, il est absolument nécessaire d'exposer d'une façon générale les difficultés que présente cet essai et d'établir les conditions dans lesquelles il doit être fait pour avoir toute sa valeur. Nous sommes ainsi amené à exposer assez longuement ce qui concerne :

- a) les méthodes d'essai chimiques ;
- b) les méthodes d'essai physiologiques ;
- c) les conditions dans lesquelles doivent être préparées et conservées les feuilles destinées à l'analyse.

a) MÉTHODES CHIMIQUES.

Plusieurs méthodes ont été proposées pour le dosage de la digitoxine (digitaline cristallisée chloroformique du *Codex*) dans les feuilles de Digitale.

Parmi celles-ci sont celles de STOEDER (1) et d'ECALLE (2), fondées sur l'extraction de la digitaline à l'aide du chloroforme, puis purification et précipitation du glucoside par addition d'éther ou d'éther de pétrole à la solution chloroformique.

Récemment, M. le Professeur PERROT et le D^r BOURCET (3) ont proposé une nouvelle méthode de dosage de la digitaline cristallisée qui donne un produit final et des résultats plus exacts quant à la teneur en digitoxine de la drogue.

Il ne nous paraît pas utile d'entrer ici plus avant dans la description détaillée de ces techniques de dosage. Elles ont un intérêt primordial pour l'industriel qui veut extraire de la drogue le principe cristallisé et, à ce point de vue, la technique de M. le Professeur PERROT et du D^r BOURCET a le gros avantage de se rapprocher davantage du rendement obtenu dans l'industrie. Mais on sait depuis longtemps, et nous croyons inutile d'insister sur ce point, que la teneur en digitoxine n'est pas parallèle à l'activité physiologique de la drogue. Sur les raisons de cette discordance, nous reviendrons plus loin.

Disons seulement ici que les dosages chimiques et physiologiques effectués d'une part par le D^r BOURCET et d'autre part par le Laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Paris (Professeur TIFFENEAU) à l'occasion de cette Thèse, confirment une fois de plus le désaccord entre les résultats chimiques et physiologiques.

Voici en effet les résultats obtenus sur trois échantillons de Digitales :

Origine	Essai physiologique (Lab. Professeur TIFFENEAU)	Teneur en digitoxine (D ^r BOURCET)
A	88	0.08
B	70	0.16
C	94	0.132

(1) W. STOEDER. — Waardebepalingen in grondstoffen en preparaten. 8. Folia Digitalis. *Pharm. Weekblad*, 1901, 38, n° 21, p. 1.

(2) H. ECALLE. — Dosage de la digitaline dans les préparations officielles de digitale et de digitaline. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1903, (6° s.), 17, p. 228-232 et 277-283.

(3) Em. PERROT et P. BOURCET. — Nouvelle méthode de dosage de la digitaline cristallisée. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1928, 35, p. 233-235.

La comparaison de la teneur en digitaline cristallisée et de l'activité physiologique montre que l'échantillon A, de valeur physiologique intermédiaire est celui qui a donné le moins de digitoxine, que l'échantillon B, le moins actif, est celui où l'on en a trouvé le plus, et que l'échantillon C, le plus actif, renferme moins de glucosides que l'échantillon B d'activité physiologique moindre.

On voit que la teneur en digitoxine varie du simple au double pour les échantillons les plus éloignés, tandis que l'écart au point de vue physiologique ne dépasse pas 26 %.

Cette constatation est à rapprocher du fait fort intéressant que nous a signalé M. PETIT, fabricant de digitaline à Paris. D'une Digitale récoltée à Bains-les-Bains (Vosges), il a extrait 0 gr. 60 pour 1000 de digitaline cristallisée. Il n'a pu en retirer l'année suivante de Digitales récoltées dans le même endroit. Il nous a signalé également avoir obtenu, à partir de feuilles de Digitales récoltées à la fin de l'automne, après une première neige, jusqu'à 1 gr. 23 % de digitaline cristallisée.

De tout ce que l'on sait, se dégage l'impression très nette que les variations de la teneur en glucosides cristallisés sont beaucoup plus grandes que les variations de l'activité physiologique.

Il y a là un fait d'une importance pharmacologique considérable.

On pourrait être tenté d'expliquer le manque de parallélisme entre la teneur en digitaline cristallisée et l'activité physiologique simplement par le fait que ce glucoside n'est pas le seul principe actif de la Digitale. En effet, les nombreux travaux effectués ces dernières années, plus spécialement les travaux de WINDAUS (1) et de CLOETTA (2), ont permis d'isoler, à côté de la digitoxine, d'autres digitoxosides : la *gitoxine* ou

(1) A. WINDAUS et A. SCHNECKENBURGER. — Ueber Gitonin, ein neues Digitalis-Glykosid. *Ber. d. d. chem. Gesell.*, 1913, 46, p. 2628-2633.

(2) M. CLOETTA. — Die Darstellung und chemische Zusammensetzung der aktiven Substanzen aus den Digitalisblättern. *Arch. für exp. Path. und Pharmak.*, 1926, 112, p. 261-342.

bigitalinum et la *gitaline*, qui possèdent également des propriétés cardiotoniques.

Les aglucones provenant du dédoublement de ces glucosides (digitoxigénine, gitoxigénine, gitaligénine), possèdent également une activité cardiotonique.

L'activité d'une Digitale n'est donc pas due uniquement à la digitoxine que dose le chimiste ou qu'extrait l'industriel, mais à l'ensemble des digitoxosides et de leurs génines.

Rien d'étonnant, dès lors, à ce qu'il y ait désaccord entre la teneur en digitoxine et l'activité totale de la drogue.

Mais ce n'est pas tout.

On doit se demander, avec M. le Professeur Em. PERROT, si les divers principes précédents représentent bien les principes « immédiats » de la plante et s'ils ne sont pas des produits de dislocation d'un principe initial altéré d'une part par les ferments, d'autre part par les agents physiques et par les réactifs qui interviennent au cours des manipulations. Il est tout-à-fait remarquable que, d'un « intrait » de digitale de bonne activité, M. le Professeur Em. PERROT et le Dr P. BOURCET n'aient pu extraire de digitoxine.

Les mêmes auteurs ont extrait de la Digitale un « totum digitalique » représentant à peu près la totalité des principes glucosidiques cardiotoniques, à l'exclusion des saponines et des autres principes inertes. Ce « totum », actuellement à l'étude, ne paraît pas seulement devoir présenter un réel intérêt pharmacologique et prendre sans doute une place importante dans la Thérapeutique tonicardiaque, il semble aussi que son isolement puisse apporter un concours des plus importants pour l'appréciation de l'activité des diverses Digitales.

Signalons encore que l'activité totale de la Digitale peut être influencée par la présence de divers principes non glucosidiques. En particulier les recherches de M. A. FOURTON (1),

(1) A. FOURTON. — Sur les acides de la Digitale. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1929.

faites au laboratoire de Matière médicale de la Faculté de Pharmacie de Paris ont montré la présence, dans la feuille de Digitale, d'acide succinique et surtout d'acide caféïque qui étaient insoupçonnés jusqu'alors dans cette drogue. Il est permis de penser que la présence de l'acide caféïque n'est peut-être pas sans importance dans l'activité totale de la feuille de Digitale.

Quoiqu'il en soit, à l'heure actuelle, c'est aux méthodes d'ordre physiologique que l'on doit surtout s'adresser pour juger de la valeur d'une Digitale.

b) MÉTHODES BIOLOGIQUES.

Le nombre de méthodes proposées pour l'étude de l'activité physiologique est considérable.

On a opéré sur la grenouille, sur le chat, sur le chien, dans des conditions techniques infiniment variables.

L'exposé de toutes ces méthodes sort de notre domaine.

On pourra consulter, à ce point de vue, la thèse de J. PICHOT (1), l'article de SWANSON et HARGREAVES (2), l'excellent précis de Mlle Jeanne LÉVY (3).

De ces très nombreuses techniques, quelques-unes ont été retenues par la Commission internationale de la Société des Nations. On les retrouvera décrites dans le livre cité de Mlle J. LÉVY.

Les essais physiologiques nécessités par notre Thèse ont été effectués au Laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine (Professeur TIFFENEAU) par la méthode de perfusion lente chez le chien, effectuée comparativement avec nos feuilles et avec la poudre-étalon définie par la Convention internationale.

(1) J. PICHOT. — Dosage biologique de la Digitale par la méthode de HATCHER-MAGNUS appliquée au chien. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1929.

(2) E. E. SWANSON et E. E. HARGREAVES. — Standardisation des préparations de Digitales. *Nat. Drugg.*, Saint-Louis, Mi, 1929, 59, p. 20.

(3) Jeanne LÉVY. — Essais et dosages biologiques des substances médicamenteuses. Paris, 1930, Masson, éditeur.

Ces essais n'ont pas été aussi nombreux que l'aurait souhaité M. le Professeur PERROT. Des expériences répétées sur tout un lot d'animaux sont nécessaires. Il faut, pour chaque échantillon, sacrifier quatre à cinq chiens ; il serait obligatoire, d'autre part, pour suivre l'influence des engrais sur l'activité physiologique de la drogue, de titrer une cinquantaine d'échantillons au moins.

A l'exécution de ce programme complet, il est donc des difficultés pratiques, — tout simplement, il faut bien le dire, d'ordre pécuniaire, — qu'il est impossible de surmonter dans les conditions actuelles. Nous n'avons donc pu réaliser qu'un nombre d'expériences relativement restreint, cependant suffisant comme on le verra pour orienter les opinions.

c) PRÉPARATION ET CONSERVATION DE LA DROGUE, EN VUE DES ESSAIS DESTINÉS A PRÉCISER SON ACTIVITÉ.

Si nous n'avons exposé que rapidement ce qui concerne les techniques d'essais chimiques et physiologiques de la Digitale, nous exposerons plus longuement les conditions de préparation et de conservation des feuilles destinées à ces examens.

Lorsqu'on lit les nombreux articles dans lesquels sont discutées la teneur glucosidique ou l'activité physiologique des feuilles de Digitale, en fonction de leur âge (feuilles de première et feuilles de seconde année), de leur origine géographique, de l'époque de la récolte, de leur mode de dessiccation, on constate que les opinions sont extrêmement contradictoires. Il n'est certainement pas douteux que tous les facteurs cités influent sur la valeur du produit. Cependant, nous estimons qu'une opinion autorisée ne peut être acquise à ces différents points de vue que par toute une série de nouvelles recherches comparables entre elles, c'est-à-dire effectuées par les mêmes méthodes et sur des feuilles récoltées en divers lieux, à des époques différentes, mais conservées jusqu'au moment du dosage dans des

conditions identiques assurant la parfaite conservation, sans altération de la drogue.

On sait, plus particulièrement à la suite des pharmacologues français Em. BOURQUELOT, MM. PERROT et GORIS, combien la composition chimique d'une plante subit de modifications après la récolte, au cours de sa dessiccation et même pendant la conservation de la plante sèche. Ces modifications doivent être rapportées à l'influence des ferments oxydants ou hydratants de la plante s'exerçant sur les principes immédiats, en particulier sur les sucres, les glucosides, les tanins.

Chez la Digitale, on observe des exemples de ces altérations, qui se traduisent en définitive par une perte d'activité ; aussi, suivant les soins apportés à la dessiccation des feuilles après la récolte, l'activité du produit final pourra-t-elle varier considérablement.

C'est une des raisons pour lesquelles il nous paraît nécessaire, comme nous le disions plus haut, de faire des réserves sur les résultats acquis concernant la valeur des feuilles de Digitale de diverses provenances.

Les auteurs n'ont pas seulement travaillé sur des plantes différant par leurs origines et, point qui n'a pas été suffisamment mis en évidence jusqu'ici, sur des feuilles dont les conditions de dessiccation et de conservation n'ont pas toujours été identiques et ne sont d'ailleurs que rarement indiquées ; mais encore ils ont employé des techniques diverses.

Ce n'est pas seulement pendant la dessiccation que la feuille de Digitale peut perdre de son activité, mais aussi pendant la conservation de la feuille sèche ou de la poudre. Cette perte d'activité de la poudre pendant sa conservation a été bien marquée, en particulier par JOANIN (1), et dépend de la teneur en eau de la poudre. Nous revenons plus loin sur ce point (p. 80).

Actuellement, on tient compte, comme nous le verrons, de

(1) A. JOANIN. — Les poudres de Digitale du commerce et leur conservation. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1910, 17, p. 707-717.

ces faits pour la préparation de la poudre de Digitale destinée aux préparations officinales et magistrales.

Quant aux ferments de la Digitale, ils sont constitués par des oxydases et des hydratases.

Le ferment digitalique a été signalé pour la première fois par KOSMANN (1), en 1875. Ses expériences ont été réalisées dans des conditions défectueuses et l'auteur avait d'abord regardé ce ferment comme un ferment hydratant.

D'après les recherches de MM. BRISSEMORET et JOANIN (2), il semble que le ferment de la Digitale est plutôt une oxydase, dont les propriétés s'atténuent un an après la récolte et disparaissent ensuite.

Il y a lieu de citer, d'autre part, un travail de WASICKY (3). Cet auteur a préparé une solution aqueuse renfermant les glucosides de la Digitale et a fait agir sur celle-ci une solution fermentaire préparée en partant des feuilles fraîches, ou une poudre fermentaire constituée par des feuilles séchées à l'air et pulvérisées. Il a constaté que, sous cette influence fermentaire, la toxicité de la solution glucosidique s'abaissait.

Le mode de dessiccation aura donc une grosse influence sur la valeur de la Digitale. Certains auteurs ont fait, d'ailleurs, sur ce point, diverses remarques.

Dès 1867, TORDES (4) déclare que les feuilles de Digitale de Strasbourg sont meilleures que celles d'autres localités, parce qu'elles sont soigneusement choisies et séchées, et il ajoute que la dessiccation a lieu d'abord à l'ombre, puis au four, à une température qui ne dépasse pas 40°.

EDWIN L. NEWCOMB rappelle (5) que différents auteurs :

(1) C. KOSMANN. — Etudes sur les ferments contenus dans les plantes. *C. R. Ac. Sc.*, 1875, 81, p. 406, et : *Journ. Pharm. et Chim.*, 1875, (4), 22, p. 335-340 et 420-423.

(2) M. BRISSEMORET et A. JOANIN. — Sur le ferment digitalique. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1898, (6^e s.), 8, p. 481-484.

(3) R. WASICKY. — Ein Beitrag zur Kenntniss der Rolle der Pflanzenglykoside. *Biochem-Zeitschr.*, 1921, 113, p. 9-10.

(4) TORDES. — *Gazette médicale*, Strasbourg, 1867, 27, p. 191.

(5) E. L. NEWCOMB. — Digitalis. Its Cultivation, Collection and Preparation. *Amer. Journ. of Pharm.*, 1912, 84, p. 207.

WANG, CAESAR et LORETZ, WIPPERN, FOCKE, disent que les feuilles de Digitale subissent une détérioration si l'on ne prend pas quelques précautions particulières à la dessiccation et que l'activité se trouve peu modifiée même après plusieurs années si on sèche rapidement jusqu'à une teneur de 3 % d'humidité.

NEWCOMB (1), reprenant ces essais, considère que la meilleure dessiccation consiste, ou bien à sécher les feuilles à 75-100° en courant d'air 8 à 10 heures par jour, pendant 3 jours, c'est-à-dire jusqu'à pratiquement une humidité de 4 %, ou bien à les porter à 100° environ 8 heures par jour pendant 3 jours.

En 1919, KOCH et BUTLER (2) ont remarqué que la rapidité de la dessiccation coïncide avec la conservation d'une bonne activité biologique. Ils recommandent pour cette opération de soumettre la feuille entièrement à 100° ou bien de commencer 1 heure à 100° et de continuer à 56-60°.

En 1926, C. DE LIND VAN WIJNGAARDEN observe des faits de même nature (3). Il fait remarquer que les feuilles fraîches peuvent perdre beaucoup de leur activité dans les premiers jours après la récolte et que l'intensité d'action peut parfois s'abaisser jusqu'au quart de la valeur initiale. La poudre séchée à 56-65°, dit-il, reste plusieurs années sans changement ; à 85° commence une baisse d'activité ; à 15-30°, par une longue conservation, l'activité est perdue.

(1) EDWIN L. NEWCOMB. — *Loc. cit.*

(2) G. P. KOCH et J. R. BUTLER. — *Digitalis purpurea. Amer. Journ. of Pharm.*, 1919, 91, p. 211-221.

(3) C. DE LIND VAN WIJNGAARDEN. — Ueber die Aufbewahrung von Digitalispulvern. (Conservation des poudres de Digitales). *Arch. f. exp. Path. und Pharmak.*, 1926, 113, n° 1/2, p. 59-65.

CHAPITRE VI

Détermination de la valeur des Digitales Résultats obtenus

La valeur relative des Digitales de cueillette ou de récolte a donné lieu à de nombreuses discussions.

Certains auteurs, tels que HUCHARD, le Professeur L. PLANCHON, FOCKE, DÉJEAN, et j'ajouterai les rédacteurs du *Codex* de 1908, considèrent les Digitales cultivées comme des plantes, sinon inertes, du moins ayant une activité moindre que celle de la Digitale spontanée.

Par contre, TSCHIRCH, HALE, Walter STRAUB, ALESSANDRI, Béla PATER, LEONE, professent des idées opposées.

Nous avons vu, au chapitre précédent, que tous les résultats acquis à ce point de vue ne devaient être accueillis qu'avec réserve, étant donné la diversité des méthodes employées et aussi les conditions très différentes dans lesquelles ont été recueillies et préparées les feuilles destinées aux essais.

Aussi, nous sommes-nous mis soigneusement à l'abri des causes d'erreur dues à l'altération des feuilles après la récolte. Les feuilles à examiner ont été préparées dans des conditions telles qu'elles représentent bien l'activité totale de la plante fraîche. Les unes ont été séchées directement, avec des précautions particulières, les autres ont été soumises à la stabilisation par les vapeurs d'alcool suivant le procédé de MM. les professeurs PERROT et GORIS.

a) *Dessiccation simple.*

M. le professeur PERROT nous a conseillé d'effectuer une dessiccation aussi rapide que possible, en prenant soin d'éviter l'échauffement des feuilles.

Cet échauffement lui paraissait être la cause principale de l'altération au cours de la dessiccation, en raison des conditions favorables qu'il crée à l'action des ferments.

On verra plus loin que cette opinion est entièrement justifiée par nos expériences.

Nous avons opéré de la manière suivante : les feuilles ont été séchées rapidement à l'ombre et à l'air libre, étendues en couche mince dans un courant d'air pendant une huitaine de jours. Elles ont été ensuite passées à l'étuve à 70° pendant une demi-heure. Elles furent alors pulvérisées, puis remises à l'étuve à la même température pendant une heure et enfermées dans des flacons parfaitement séchés au four qui furent bouchés ensuite avec des bouchons paraffinés.

Ces poudres furent ainsi conservées pour l'essai.

b) *Stabilisation aux vapeurs d'alcool.*

MM. les Professeurs PERROT et GORIS ont préconisé dès 1909 la stabilisation des plantes aux vapeurs d'alcool agissant à chaud sous pression pour détruire les ferments. Les produits ainsi stabilisés possèdent la composition chimique de la plante fraîche et la conservent sans altération ultérieure.

Nous avons employé la même méthode et, pour chacune de nos récoltes, nous avons préparé, en même temps que des feuilles séchées comme précédemment, des feuilles stabilisées. Au sortir de l'autoclave, les feuilles sont séchées à l'air libre, en courant d'air, pulvérisées et soigneusement renfermées dans des flacons secs (1).

(1) Nous tenons à remercier sincèrement MM. les Directeurs des Laboratoires BOULANGER-DAUSSE, qui ont bien voulu nous mettre au courant des procédés industriels de stabilisation.

Résultats des essais physiologiques

Un certain nombre d'échantillons de poudre de Digitale, provenant des feuilles préparées comme nous venons de le décrire, ont été soumis au Laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Paris.

Les résultats de ces essais sont consignés dans le tableau suivant.

La valeur des échantillons est exprimée en fonction de l'étalon international dont nous exprimons la valeur par le chiffre 100.

Tableau des essais physiologiques

Valeur de l'étalon.	100
Plantes sauvages récoltées près de Coutances (feuilles deséchées)	106

Plantes cultivées sans engrais, à Coutances

	Races de	Belfort	Dun	Coutances
Feuilles de Plantes fleuries	desséchées.	109. . .	116	—
	stabilisées.		103	
Feuilles de Plantes n'ayant pas fleuri	desséchées.	87		103
	stabilisées.	82	124 . . .	109

Plantes cultivées avec engrais, à Coutances

	Races de	Belfort	Dun	Coutances
Feuilles de Plantes fleuries	desséchées	engrais série n° 4.	106	
		engrais série n° 4.	123	
	stabilisées	série n° 1.		105
		série n° 3.		118
Feuilles de Plantes n'ayant pas fleuri	desséchées			
	stabilisées	engrais série n° 4.	118	123
		série n° 1.		116

De l'exposé des chiffres obtenus, on peut tirer les conclusions suivantes :

1°) Il semble que la valeur des plantes fleuries est parfois

supérieure à la valeur des plantes non fleuries. En tous cas, elle n'est jamais sensiblement inférieure.

Des expériences nouvelles peuvent paraître nécessaires pour établir définitivement la valeur relative des unes et des autres. Actuellement, si l'on s'en tient aux chiffres obtenus dans nos expériences, il ne semble pas que la floraison diminue l'activité.

2° Des plantes sauvages provenant de Coutances ont montré une activité égale à celle de l'étalon international. Le fait est assez important à noter, étant donné qu'il est admis que les plantes des Vosges sont à peu près les seules en France qui possèdent l'activité désirée.

3° L'emploi des engrais ne paraît pas augmenter sensiblement l'activité de la drogue. Cependant, les chiffres qui, dans le tableau précédent correspondent à des plantes cultivées en présence d'engrais (séries d'engrais n°s 1, 3 et 4) montrent, sur sept séries d'essais physiologiques, cinq valeurs échelonnées de 116 à 123.

Dès lors, le résultat suivant, fort intéressant à notre avis, semble bien acquis : la culture de la Digitale, dans les conditions où nous l'avons réalisée, ne diminue pas l'activité physiologique de la plante et semble même l'augmenter légèrement.

4°) Nous avons vu que les échantillons soumis à l'analyse ont été les uns simplement desséchés avec précaution, les autres « stabilisés ». Dans un cas, l'échantillon stabilisé s'est montré nettement inférieur à l'échantillon desséché : 103 contre 116 pour des Digitales fleuries de la race de Dun, qui avaient été cultivées à Coutances sans engrais. Dans les autres cas, l'activité est extrêmement voisine, pratiquement identique pour les deux échantillons de même origine.

La stabilisation aux vapeurs d'alcool ne serait donc pas nécessaire pour l'obtention d'une matière première de bonne activité. Elle possède cependant un avantage sur lequel nous reviendrons plus loin : elle évitera toute altération de la poudre au cours de sa conservation.

CHAPITRE VII

Préparation de la feuille et de la poudre officinales

En ce qui concerne la feuille, les nombreuses observations faites par divers auteurs et que nous avons rappelées précédemment, d'une part, et d'autre part nos expériences personnelles montrent qu'elle doit être desséchée rapidement, aussitôt après la récolte, en évitant soigneusement l'échauffement des feuilles. On pourra avoir recours à la stabilisation par les vapeurs d'alcool.

Dans ces conditions, le produit obtenu conserve toute son activité et constitue une excellente matière première pour la préparation de la poudre officinale.

Au sujet de cette poudre, diverses mesures ont été prescrites depuis peu pour mettre à la disposition de la Thérapeutique une poudre d'activité déterminée et constante.

La poudre sera préparée par les méthodes habituelles, mais amenée à une teneur en eau aussi réduite que possible, en vue d'assurer sa bonne conservation ; puis elle sera titrée physiologiquement.

Nous avons déjà rappelé plus haut que l'activité d'une poudre s'affaiblit au cours de sa conservation, et cela d'autant plus que la poudre est riche en eau, comme l'a montré JOANIN (1).

(1) A. JOANIN. — Les poudres de Digitale du commerce et leur conservation. — *Bull. Sc. pharmacol.*, 1910, 17, p. 707-717.

En 1909-1910, quatre échantillons de poudre de Digitale du commerce, essayés par la méthode biologique (*Rana temporaria*), ont donné des valeurs toxiques comprises entre 1,44 et 2,05 c'est-à-dire nettement inférieures à la normale. JOANIN conclut que cet affaiblissement de titre est la conséquence d'une mauvaise dessiccation de la plante et d'une conservation défectueuse de la poudre, par suite de l'humidité restée dans la plante lors du séchage et aussi de celle que la poudre a pu absorber ultérieurement.

Des expériences ont démontré que les poudres contenues dans des flacons bien fermés, mais contenant 6,5 % d'eau, perdent en un an de $1/5^e$ à $1/2$ de leur valeur toxique primitive.

D'autre part, des poudres contenant peu d'humidité, mais placées dans des flacons non bouchés, voient leur teneur en eau augmenter, tandis que leur valeur toxique peut baisser de 59 et même de 76 %.

Il en est de même lorsque l'on conserve les feuilles sèches entières.

Ces différentes données, confirmées par les expériences ultérieures, ont amené les rédacteurs de la Pharmacopée allemande (1926), à faire préparer la feuille de Digitale sous le nom de « feuille titrée ou normalisée », en petits flacons de verre brun, scellés, portant le numéro d'ordre et la date correspondant à l'essai physiologique effectué. Ces feuilles ne doivent pas contenir plus de 3 % d'humidité.

Quant aux méthodes d'essai physiologique, ce seront celles qui ont été adoptées par la Conférence internationale et que nous avons citées dans le chapitre V.

La section d'hygiène de la Société des Nations a adopté des mesures analogues, dont M. le Professeur TIFFENEAU a entretenu les représentants de la Droguerie et la Pharmacie française. (1)

(1) M. TIFFENEAU. — Etalonnage de la Digitale. Décisions prises à la réunion des Droguistes du 19 déc. 1929, *Bull. Sc. pharmacol.*, 1930, 37, p. 35.

Par suite, le 19 décembre 1929, les décisions suivantes ont été prises à la réunion des droguistes :

1°) Introduction dans la prochaine édition du *Codex* d'un procédé de dosage physiologique.

2°) La poudre de Digitale serait seule officinale, à l'exclusion de la feuille, qui ne circulerait que dans le commerce de la Droguerie.

3°) Le taux d'activité de cette poudre officinale sera celui de l'étalon international.

4°) Une tolérance de 20 % au-dessus et au-dessous sera officiellement admise.

5°) Le taux d'humidité de la poudre officielle sera de 3 %.

6°) La question de la poudre et des autres préparations de Digitale destinées à l'usage vétérinaire est réservée.

7°) Dans les officines, la poudre de Digitale titrée sera répartie soit en ampoules scellées de 1 à 2 grammes, soit en flacons bouchés de 5 à 10 grammes, dont les pharmaciens devront employer la totalité.

C'est ici que la préparation de poudres stabilisées grâce aux vapeurs d'alcool par le procédé de MM. les Professeurs PERROT et GORIS trouve une application de première importance.

Si les poudres non stabilisées et incomplètement sèches se conservent mal, cela est dû, de toute évidence, à ce que les ferments non détruits agissent sur le complexe glucosidique actif. Cette action ne pourra s'exercer dans le cas des poudres stabilisées, chez lesquelles les ferments ont été détruits. Il conviendra toujours de les dessécher aussi complètement que possible, mais l'absorption d'humidité ne saurait avoir les mêmes inconvénients.

Ce fait a été d'ailleurs vérifié par M. le Professeur PERROT, qui fit titrer à six ans d'intervalle une poudre de Digitale stabilisée conservée sans précautions particulières dans un flacon ordinaire. La première analyse avait donné une activité de 4, alors que la seconde révéla encore 3,5.



CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Les expériences que nous avons poursuivies pendant trois années nous permettent de conclure à la possibilité de cultiver la Digitale, et même d'obtenir, par l'emploi judicieux des engrais, une augmentation marquée du rendement, les produits recueillis étant doués d'une activité physiologique égale ou supérieure à celle de l'étalon international.

Après avoir apporté tous nos soins au choix du terrain, nous avons expérimenté avec toute une série d'engrais. Ayant obtenu, au cours de la première année, un rendement maximum avec l'un des mélanges utilisés, nous avons, les années suivantes, continué les essais en prenant comme base l'engrais optimum et faisant varier sa composition, en vue d'établir le rôle respectif de ses divers constituants.

Ces essais nous ont amené aux conclusions suivantes :

1°) Les *sels de potassium* exercent une influence nettement favorable sur le poids de la récolte. Les résultats obtenus avec le sulfate et avec le chlorure sont les mêmes; c'est donc la base potasse qui agit.

2°) L'*acide phosphorique* exerce aussi une influence favorable.

3°) Comme sources d'*azote*, le sulfate d'ammoniaque et le nitrate de soude ont agi de façon identique, sous cette réserve qu'il semble qu'une trop forte proportion de sulfate d'ammoniaque soit nuisible au rendement.

Dans les expériences de 1929, l'addition de fumier de cheval

n'a déterminé aucune augmentation du poids de la récolte. Cet engrais n'ajoute donc rien aux effets des autres fertilisants employés. Cependant, nous devons rappeler que LEONE, par la seule addition de fumier de cheval, a obtenu, lui, une amélioration de la récolte.

4°) Le *sulfate de magnésie* n'exerce aucune action.

5°) Le *sulfate de manganèse*, employé seul, a favorisé le développement de la Digitale, ce qui confirme les nombreuses opinions émises sur la nécessité du manganèse pour ce végétal.

En résumé, par l'emploi d'un engrais renfermant, comme éléments fertilisants, pour 30 mètres carrés, une proportion de :

K ² O.		1104 grammes
Az.		240 —
P ² O ⁵ .		192 —

nous avons obtenu une augmentation de rendement du simple au triple.

Ces résultats montrent qu'il est possible de cultiver avantageusement la Digitale. Il faudra évidemment tenir compte, dans la pratique, de la composition du sol et des conditions climatiques. Nous nous sommes trouvé, à ce point de vue, dans des circonstances relativement favorables, puisque la Digitale poussait spontanément dans les terrains utilisés pour ces expériences.

Le meilleur rendement obtenu a été de 18 à 20 kilogr. de feuilles fraîches pour une planche de 10 mètres carrés. En prenant ces nombres comme base, on pourrait envisager, pour une superficie d'un hectare, une récolte de 20.000 kilogr.

On peut donc facilement considérer, dans un terrain convenable, une récolte de 15.000 kgs à l'hectare comme base raisonnable de calcul pour l'établissement d'une culture industrielle. Il reste évidemment, toutefois, qu'avant d'établir cette culture sur une grande échelle, il serait nécessaire de procéder à un essai

préalable, sur une surface de 100 ou 200 mètres carrés par exemple.

Nous avons étudié également la valeur physiologique des produits récoltés, en nous plaçant dans les meilleures conditions pour donner à cet essai toute sa valeur.

Dans l'ensemble, à de rares exceptions près, toutes les feuilles essayées ont montré une activité égale ou supérieure à celle de l'étalon international. Dans deux cas seulement, les valeurs obtenues ont été inférieures, tout en restant encore dans les limites proposées, puisque la diminution d'activité constatée n'atteint pas les 20 % tolérés par rapport à l'étalon international.

Les plantes fleuries ont fourni des feuilles d'excellente qualité et qui semblent même, dans l'ensemble, supérieures à celles des plantes non fleuries. Ce fait s'accorde avec l'opinion des auteurs qui considèrent les feuilles récoltées à l'automne comme les plus riches en principes actifs.

L'expérience nous a montré qu'il suffit de sécher rapidement et avec précaution les feuilles, en évitant tout échauffement, pour obtenir une drogue active.

La stabilisation ne présente donc à ce point de vue aucun avantage immédiat. Elle conserve cependant toute sa valeur quand on envisage la conservation prolongée des poudres officielles.

Enfin, au point de vue biologique, il est tout à fait remarquable de signaler que des plantes de trois origines différentes ont réagi parallèlement vis-à-vis des engrais employés. Il est tout à fait remarquable aussi d'avoir constaté que des plantes originaires de Coutances se sont montrées aussi actives que les plantes de Belfort et de Dun. Il semble donc possible de récolter, parfois, en dehors de la région classique des Vosges et des régions analogues, des *Digitales* actives, susceptibles d'emploi thérapeutique. Cependant, il n'est pas prouvé que ces mêmes

feuilles puissent convenir pour l'extraction industrielle du glucoside. De nouvelles recherches sur ce point mériteraient peut-être d'être entreprises.

Vu, bon à imprimer,
Le Président de la Thèse :
Em. PERROT.

Vu,
Le Doyen de la Faculté :
M. RADAIS.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Université :
S. CHARLETY.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ADRIAN (A.) et TRILLAT (A.). — Sur la matière colorante de la Digitale.
C. R. Ac. Sc., 1899, 429, p. 889-890.
- ALESSANDRI (L.). — Interno ad alcuni campioni di Atropa Belladonna e di Digitalis purpurea coltivati nella provincia di Firenze. *Arch. di Farmacol. speriment.*, 1921, 31, p. 143-144 et 145-153.
- AUGUSTIN. — Zur pharmakologischen Auswertung von Digitalisblättern verschiedener Jahrgänge. *Ber. d. d. pharm. Gesell.*, Berlin, 1920, 30, p. 278-289.
- BENYSCHKE (H.). — Ueber die Aufbewahrung der Digitalisblätter. *Pharm. Post*, 1899, 32, p. 452-453, 463-466 et 475-477.
- BIERNACKI (St.). — Naparstnica (*Digitalis*). *Roczniki Farmacji (Annales de Pharm.)*, Varsovie, 1922, 4, p. 57-107.
- BINAGHI (R.). — Ricerche sulla *Digitalis purpurea* L. che cresce allo stato spontaneo sugli altipiani di Desulo (Sardegna). *Gazz. chim. ital.*, 1921, 51, II, p. 284-288.
- BOISSIER (E.). — Flora orientalis. Genevae, IV, 1879, p. 429-433.
- BORNEMAN (J. A.). — Cultivation of Medicinal Plants. *Amer. Journ. of Pharm.*, 1912, 84, p. 546-549.
- BOSHART (Karl). — Der Arzneipflanzenbau an der Bayer. Landeans-talt für Pflanzenbau und Pflanzenschutz (1902-1927). *Heil- und Gewürzpflanzen*, mai 1928, 40, p. 179.
- BOURCET (P.). — [Voir PERROT (Em.), et —].
- BRIOUX (Ch.). — Une bonne méthode de triage des sols acides. *C. R. Acad. Agric. de France*, 1924, 40, p. 954-957.
- BRISSEMORET et JOANIN (A.). — Sur le ferment digitalique. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1898, (6° s.), 8, p. 481-484.
- BURMANN (James). — Sur la présence du manganèse dans la Digitale pourpre. *Journ. suisse Chim. et Pharm.*, oct. 1911, 49, p. 562-563.
- Influence de la température sur le développement des principes actifs de quelques plantes médicinales. *Journ. suisse Chim. et Pharm.*, mars 1913, 51, p. 117-118.

- .- Influence des conditions atmosphériques sur l'évolution du principe actif de la Digitale. *Journ. suisse de Pharm.*, sept. 1914, 52, p. 527-530.
- BUSQUET (H.). — Le titrage physiologique des préparations galéniques. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1913, 20, p. 659-666.
- BUTLER (J. R.). — [Voir KOCH (G. P.) et —].
- CHEVALIER (J.). — Sur la détermination physiologique de la valeur des préparations galéniques de la Digitale. *Les Nouv. Remèdes*, 1910, 26, p. 121-133.
- .- Devons-nous cultiver les plantes médicinales ? *Bull. Sc. pharmacol.*, 1918, 25, p. 176-177.
- CHODAT (R.). — Sur le *Digitalis purpurea* « plante calcifuge ». *Bull. Soc. botan. de Genève*, déc. 1913, (2^e s.), 5, n° 9, p. 288-296.
- CLOETTA (M.). — Die Darstellung und chemische Zusammensetzung der aktiven Substanzen aus den Digitalisblättern, ihre pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften. *Arch. für exp. Path. und Pharmak.*, 1926, 112, p. 261-342.
- COSTE (H.). — Flore descriptive illustrée de la France, de la Corse et des contrées limitrophes. Paris, III, 1906, p. 25-26.
- COULOUMA (J.). — Valeur des Digitales de Ceilhes et de la région d'après leur teneur en digitaline. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Montpellier, 1924.
- DAFERT (O.). — Der Einfluss des Tageslichtes auf den Gehalt an wirksamen Stoffen bei Digitalis. *Angewandte Botanik*, 1921, 3, p. 23-28, et : *Heil- und Gewürzpflanzen*, 1921, 4, p. 101.
- .- Der Gehalt verschiedener Digitalisarten an wirksamen Stoffen. *Pharm. Presse*, 1922, 5, p. 9, in : *Jahresbericht der Pharm.*, 1923, 58, p. 52-54.
- et ENGLISH (K.). — Notiz über die Verwendung künstlicher Düngemittel beim Anbau von *Digitalis lanata* Ehrh. *Heil- und Gewürzpflanzen*, 1925, 8, p. 176-177.
- et LASCH (F.). — Zur Frage des Gehaltes verschiedener Digitalis Arten an wirksamen Stoffen. *Pharm. Acta Helv.*, 1926, 1, n° 4, p. 79-81.
- et WALLENTIN (I.). — Anbauversuche mit *Digitalis lanata* Ehrh. *Zeitschr. f. das landwirtsch. Versuchswesen in Deutsch-Osterr.*, 1924, 27, p. 42-49.
- DAUPHINEE (J. A.). — The physiological Value of British Columbian Foxgloves. *Amer. Journ. of Pharm.*, 1924, 96, p. 796-804.

- DÉJEAN (E.). — Etude comparée de la Digitale sauvage, de la Digitale cultivée et des digitalines. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Montpellier, 1908.
- DELUARD (H.). — De l'influence des radiations solaires sur le développement de la Belladone et sur sa teneur en alcaloïdes. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1922.
- DEMILLY (Jean). — [Voir GORIS (A.) et —].
- DRUDE (O.). — Deutschlands Pflanzengeographie. I, 1896, p. 174.
- DUGUÉ (G.). — Etude de la digitine. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1928.
- ECALLE (H.). — Dosage de la digitaline dans les préparations officinales de digitale et de digitaline. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1903, (6), 47, p. 228-232 et 277-283.
- ELMIGER (J.). — Histoire naturelle et médicale des Digitales. *Thèse Doct. Méd.*, Montpellier, 1812.
- EWE (G. E.). — The relative Activity of different parts of the Digitalis Plant. *Journ. amer. pharm. Assoc.*, 1921, 40, p. 362-365.
- FARWELL (O. A.). et HAMILTON (H. C.). — Digitalis Thapsi L. *Amer. Journ. of Pharm.*, 1917, 89, p. 147-154.
- FOCKE (C.). — Die physiologische Werthbestimmung der Digitalisblätter. *Arch. der Pharm.*, Berlin, 1903, 244, p. 128-142. — *Ibid.*, p. 669-689.
- .- Die kurzzeitige Injektionsmethode der physiologischen Digitalis- und Strophanthusprüfung. *Arch. der Pharm.*, 1910, 248, p. 345-364.
- .- Zur künftigen physiologischen Einstellung der officinellen Digitalisblätter. *Arch. der Pharm.*, 1919, 257, p. 270-288.
- FONT QUER (P.). — Datos acerca de las Dedaderas españolas, *Bol. de Farm. militar*, in : *El Restaurador farm.*, Barcelona, 1925, 80, p. 227-233 et 254-259.
- FOURTON (A.). — Sur les acides de la Digitale. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1929.
- FRITZ (G.). — Ueber die Wirkungsstärke verschiedener Digitalisarten. *Bér. der ungar. pharm. Gesell.*, 1926, 2, p. 158-162.
- FROMME (G.). — Folia Digitalis, Ph. G. III. *Geschäfts-Bericht von CAESAR und LORETZ*, Halle a/S., 1897, p. xxv-xxx et 1898, p. xxi-xxviii.
- GOLDENBERG (H.). — Experimentelle Untersuchungen einiger in ihrer Wirkung noch unbekannter Digitalis-Species. *Thèse Univ. Dorpat*, 1892, et : *Les Nouv. Remèdes*, 1893, 9, p. 509-511.

GORIS (A.) et DEMILLY (J.). — La culture des plantes médicinales. Paris, 1919, VIGOT fr., éditeurs, p. 98-100.

— [Voir PERROT (Em.) et —].

GRESHOFF (M.). — Aschgehalte van Fol. Digitalis. *Pharm. Weekblad.* 1902, 39, p. 881-882, et : *Pharm. Journ.*, 1902, (4), 45, p. 601.

GRÖNBERG (J.). — Studien über die Wertabnahme der Digitalis. *Pharm. Zentralhalle*, 1923, 64, p. 403-406.

GUÉRIN (P.). — Une Digitale d'Espagne, *Digitalis Thapsi* L. *Union pharm.*, 1919, 60, p. 161-163.

HALE (Worth). — The variability of Digitalis. *Proceedings of amer. pharm. Assoc.*, 1910, 58, p. 924-928.

— Digitalis Standardization and the variability of crude and of medicinal Preparations. *U. S. Treasury Depart., Hygienic Laboratory, Bull. n° 74*, janvier 1911, 53 p. et 5 pl. hors t.

HAMET (R.). — [Voir PERROT (Em.), BOURCET (P.) et —]

HAMILTON (H. C.). — Digitalis Leaves : Effect on activity of temperature in drying. *Amer. Journ. of Pharm.*, 1919, 94, p. 177-183.

— [Voir FARWELL (O. A.) et —].

HAYNES (M. H.). — [Voir NEWCOMB (E. L.) et —].

HIMMELBAUR (W.) et WALLENTIN (I.). — Ueber *Digitalis lanata* Ehrh. *Zeitschr. f. landw. Versuchswesen in Deutsch-Oesterreich*, 1924, 27, p. 31-41, in : *Heil- und Gewürzpflanzen*, 1925, 8, p. 62-63.

— et ZWILLINGER (E.). — Biologisch-chemische Formenkreise in der Gattung *Digitalis*. *Biologia generalis*, 1927, 3, p. 595-688.

HOLMES (E. M.). — The Cultivation of Medicinal Plants. *Pharm. Journ.*, juillet 1905, (4), 24, p. 5.

— Spanish Digitalis. *Pharm. Journ.*, 1917, (4), 44, p. 351.

HOOKE (J. D.) et JACKSON (B. D.). — Index Kewensis Plantarum Phanerogamarum. Oxonii, 1895, I, p. 757-758.

HUCHARD (H.). — Nouvelles consultations médicales. Paris, 1906, p. 466.
— Digitale et digitaline. Les trois doses de digitaline. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1907, 44, p. 105-114.

JACCARD (P.). — Un nouveau cardiaque. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1902, 5, p. 50-56.

JOACHIMOGLU (G.). — Ueber den Wirkungswert von Digitalisblättern der ein- und zweijährigen Pflanzen. *Arch. der Pharm.*, 1920, 258, p. 33-55.

- JOANIN (A.). — Les poudres de Digitale du commerce et leur conservation. *Bull. Sc. Pharmacol.*, 1910, 47, p. 707-717.
- [Voir BRISSEMORET et —].
- JOURDAN (A.). — Pharmacopée universelle. Paris, I, 1888, p. 477.
- KELLER (C. C.). — Die Glykoside der Digitalisblätter und ihre quantitative Bestimmung. *Ber. d. d. pharm. Gesell.*, 1897, 7, p. 125-136.
- KNUTSEN. — Ueber Manganbestimmung in norwegischer Digitalis purpurea. *Pharm. Zentralhalle*, 1921, 62, p. 205.
- KOCH (G. P.) et BUTLER (J. R.). — Digitalis purpurea. *Amer. Journ. of Pharm.*, 1919, 94, p. 211-221.
- KOSMANN (C. Ph.). — Recherche sur la Digitale pourprée. *Journ. des Connaiss. médico-chir. prat.*, *Bull. de Pharm.*, août 1845, 42, p. 377-378.
- Notes pour servir à l'histoire de la Digitale pourprée. *Ibid.*, nov. 1845, 43, p. 66-67.
- Découverte de la digitaline dans le *D. parviflora* Lamk (*D. lutea* L.). *Ibid.*, 43, p. 67-68.
- KOSMANN (C.). — Etudes sur les ferments contenus dans les plantes. *C. R. Ac. Sc.*, 1875, 84, p. 405, et : *Journ. Pharm. et Chim.*, 1875, (4), 22, p. 335-340 et 420-423.
- Nouvelles recherches sur les ferments contenus dans les végétaux. Effets de l'oxydation du fer sur les matières organiques. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1877, (4), 25, p. 116-117.
- LAVIALLE (P.). — Protection de la Digitale des Vosges. *Journ. de Pharm. d'Alsace et de Lorraine*, 1928, 55, p. 33-34.
- La récolte de la Digitale dans les Vosges. *Journ. de Pharm. d'Alsace et de Lorraine*, 1928, 55, p. 163-166.
- LEONE (G.). — Azione e valore biologico di alcune Digitali coltivate nel R. Orto botanico di Napoli. *Boll. dell' Orto bot. Univ. di Napoli*, 1924, 7, p. 253-263, in : *Bull. Soc. bot. de France*, 1928, 75, p. 427-428, et : *Bull. Sc. pharmacol.*, 1925, 32, p. 315-316.
- LÉVY (Jeanne). — Essais et dosages biologiques des substances médicamenteuses. *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1930, Masson, édit.
- et CAHEN (R.). — La toxicité des glucosides digitaliques comme méthode biologique pour leur identification et leur dosage. *Paris médical*, 15 juin 1929, 49, p. 589.
- LIND VAN WIJNGAARDEN (C. DE). — Ueber die Aufbewahrung von Digitalispulvern. *Arch. f. exp. Path. und Pharmak.*, 1926, 443, p. 59-65.

- LINDLEY (J.). — *Digitalium Monographia*. London, 1826.
- MAATJES (M. B.). — Sur le *Digitalis ferruginea*, Thèse, Groningue, 1804.
Résumé : Etwas über den rostfarbigen Fingerhut, *Trommsdorf Journ. der Pharm.*, Leipzig, 1808, 16, 1, p. 243-262.
- MADSEN (H. P.). — Digitoxinbestimmung in norwegischen Digitalisblättern. *Apoth.-Zeitg.*, 1897, 12, p. 787.
- MALBEC (M.). — De l'influence de quelques engrais chimiques sur la culture et le développement du *Datura Stramonium*. Thèse Doct. Univ. (Pharm.), Toulouse, 1924.
- MÉRAT (F. V.) et DE LENS (A. J.). — Dictionnaire universel de Matière médicale et Thérapeutique générale. Paris, II, 1830, p. 638-650.
- MEULENHOF (J. S.). — Die Digitalisblätter der neuern Arzneibücher, namentlich der niederländischen Pharmakopöe (Ed. V.). *Bull. Fédérat. internat. pharm.*, Amsterdam, 1927, 8, n° 3, p. 191-207.
- MILLER (F. A.). — Breeding Medicinal Plants. *Amer. Journ. of Pharm.*, 1913, 85, p. 291-301.
- MORRIS (R. E.). — Pharmacology of various Species of Digitalis. *Minneapolis Journ. Lancet*, in : *Pharm. Journ.*, 1917, (4), 44, p. 375.
- MOSCHKOWITSCH (H. F.). — Zur Wertbestimmung der Präparate der Folia Digitalis. *Arch. der Pharm.*, 1903, 241, p. 358-371.
- MUSZYNSKI (J.). — Investigations of Polish Foxgloves. *Pharm. Journ.*, 1921, (4), 53, p. 443-444.
- NATIVELLE (C. A.). — Sur la digitaline cristallisée. *Journ. Pharm. et Chim.* 1869, (4), 9, p. 255-262.
- NEWCOMB (E. L.). — The Cultivation of Medicinal Plants at the College of Pharmacy of the University of Minnesota. *Amer. Journ. of Pharm.*, 1911, 83, p. 526-533.
- Digitalis. Its Cultivation, Collection and Preparation. *Amer. Journ. of Pharm.*, 1912, 84, p. 201-214.
- et HAYNES (M. H.). — Some Ash. Determinations on Digitalis. *Amer. Journ. of Pharm.*, 1915, 87, p. 112-113.
- et ROGERS (C. H.). — The relative Activity of separated Portions of Digitalis. *Amer. Journ. of Pharm.*, 1918, 90, p. 580-588.
- NYMAN (C. F.). — Conspectus Florae Europaeae. Orebro Sueciae, 1878-1882, p. 535-536.
- PASCHKIS (H.). — Ueber Digitalis grandiflora. *Wiener medic. Jahrb.*, 1888, 44, p. 197.
- PATER (Bela). — Ueber Digitaliskultur. *Pharm. Monatshefte*, Wien, 1922, 3, n° 7, p. 94-97.

- PAYER (W.). — Beobachtungen bei der Untersuchung von Drogen und galenischen Präparaten und über den heutigen Stand der Untersuchung und Bewertung von Folia Digitalis. *Pharm. Monatshefte*, 1925, 6, p. 97-105.
- PEARSON (W. A.). — The physiological Standardization of the Heart Tonics. *Amer. Journ. of Pharm.*, 1914, 86, p. 61-71.
- PERROT (Em.). et GORIS (A.). — La stérilisation des plantes médicinales dans ses rapports avec leur activité thérapeutique. *Bull. Acad. Méd.*, 1909, 62, p. 97-106, et : *Bull. Sc. Pharmacol.*, 1909, 16, p. 381-390.
- et BOURCET (P.). — Nouvelle méthode de dosage de la digitaline cristallisée. *C. R. Ac. Sc.*, 1928, 186, p. 1021-1024, et : *Bull. Sc. pharmacol.*, 1928, 35, p. 223-235.
- et BOURCET (P.) et HAMET (Raymond). — Une nouvelle Digitale : « Digitalis lanata » Ehrh. *Bull. Acad. Médecine*, 1930, (3^e s.), 104, p. 303-309, et *Bull. Sc. pharmacol.*, 1931, 38, p. 7-16.
- et PELLERIN (G.). — Les efforts de l'étranger pour la production des plantes médicinales et aromatiques indigènes ou cultivées. Paris, 1928, (130 p.). *Notice n° 27 de l'Office national des matières premières végétales.*
- PICHOT (Jean). — Dosage biologique de la Digitale par la méthode de HATCHER-MAGNUS, appliquée au chien. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1929.
- PICK (E.) et WASICKY (R.). — Zur Digitalisfrage. *Zeitschr. des allgem. österr. Apoth. -Ver.*, Wien, 1917, et : *Wiener mediz. Wochenschr.*, 1917, n° 6.
- PLANCHON (Louis). — Précis de Matière médicale. Paris, II, 1906, p. 406.
- RAPP (E.). — Ueber die physiologische Werthbestimmung der Digitalisblätter und über die Enzyme der Digitalispflanze. *Schweiz. Apoth.-Zeitg.*, 1914, 52, p. 321-322.
- .- Was muss der Apotheker bei der Anfertigung der Digitaliszubereitungen wissen ? *Pharm. Zeitg.*, 1926, 71, p. 312-314.
- ROGERS (C. H.). et NEWCOMB (E. L.). — A Method for Cleaning Digitalis, with a Study of the inorganic Constituents. *Amer. Journ. of Pharm.*, 1918, 90, p. 239-252.
- .- [Voir NEWCOMB (E. L.) et —].
- ROQUES (J.). — Phytographie médicale. Paris, 1845, I, p. 379-382.
- ROUY (G.). — Flore française. Paris, 1909, XI, p. 100.
- ROWE (L. W.). — Digitalis Standardization : A Consideration of certain Methods of biological Assay. *Journ. Amer. pharm. Assoc.*, 1919, 8, p. 900-912.

- SCHIRMER (J. F.). — Die Folia Digitalis der Vogesen. *Pharm. Zeitg.*, 1897, 42, p. 708.
- SCHLESINGER (S.). — Untersuchung der Blätter der *Digitalis ambigua*. *Buchner Repert. für Pharm.*, 1839, (2^e s.), 46, p. 24-43.
- SCHMIEDEBERG (O.). — Untersuchungen über die pharmakologisch wirksamen Bestandtheile der *Digitalis purpurea* L. *Arch. für exp. Path. und Pharmak.*, Leipzig, 1875, 3, p. 16-43.
- . Beiträge zur Kenntniss der pharmakologischen Gruppe des Digitalins. *Arch. für exp. Path. und Pharmak.*, Leipzig, 1882, 46, p. 149-187.
- . Untersuchung über die Bestimmung des pharmakologischen Wirkungswertes der getrockneten Blätter von *Digitalis purpurea*. *Arch. für exp. Path. und Pharmak.*, 1910, 62, p. 305-328.
- STOCKBERGER (W. W.). — Drugs Plants under Cultivation. *U. S. Dept. Agr., Farmer's Bull.*, 1915, n° 663, p. 1-39.
- STOEDER (W.). — Waardebepalingen in grondstoffen en praeparaten. 8 ; Folia Digitalis. *Pharm. Weekblad*, 1901, 38, n° 21, p. 1.
- STRAUB (W.). — Ueber Digitaliskultur. *Archiv der Pharm.*, 1917, 253, p. 198-204.
- SWANSON (E. E.) et HARGRAVES (C. C.). — The Standardization of Digitalis Preparations. *Journ. of amer. pharm. Assoc.*, 1928, 47, p. 641-645, et : *National Druggist*, St Louis, 1929, 59, p. 20-21.
- TIFFENEAU (M.). — Etalonnage de la Digitale. Décisions prises à la réunion des Droguistes du 19 déc. 1929. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1930, 37, p. 35, part. profess.
- TORDES. — Notes sur les différences d'action des préparations de Digitales. *Gaz. médicale de Strasbourg*, 1867, 27, p. 191.
- TRILLAT (A.). — [Voir ADRIAN (A.) et —].
- TSCHIRCH (A.). — The Future of Pharmacognosy. *Pharm. Journ.*, 1909, (4), 29, p. 420-422, et : *Pharm. Era*, 1909, 42, p. 649-650.
- Les problèmes modernes de la pharmacognosie. *Congrès A. F. A. S.*, Dijon, août 1911, et : *Bull. Sc. pharmacol.*, 1911, 48, p. 486-496.
- et WOLTER (F.). — Die chemische Wertbestimmung der Digitalis. *Schweiz. Ap.-Zeitg.*, 1918, 56, p. 469-474, 495-498 et 512-513.
- VAN ITALLIE (L.). — Het gehalte aan digitoxine van in Nederland gekweekte folia Digitalis. *Pharm. Weekblad*, 1897, 34, n° 25, p. 2.
- VAN RIEL (J.). — Aschgehalte van Fol. Digitalis. *Pharm. Weekblad*, 1902, 39, n° 47, p. 945.
- VERGNANO (V.). — Ricerche farmacologiche sulla *Digitalis ferruginea* L. *Arch. Farmacol. sperim.*, 1928, 45, p. 280-286 et 46, p. 1-6.

- VITET. — Matière médicale réformée. Lyon, 1780, p. 34.
- WALLENTIN (Ilse). — [Voir DAFERT (O.) et —].
- [Voir HIMMELBAUR (W.) et —].
- WALZ (G. F.). — Beitrag zur chemischen Kenntniss der Scrophularineen. *Jahrbuch für prakt. Pharm.*, 1850, 21, p. 29-46.
- Weiterer Beitrag zur Familie der Scrophularineen. *Jahrb. für prakt. Pharm.*, 1853, 27, p. 65-74.
- Weiterer Beitrag zur Kenntniss der Scrophularineen, Digitalis lutea. *Neues Jahrb. für Pharm.*, 1857, 8, p. 322-324.
- Ueber Digitalis purpurea. *Ibid.*, 1858, 9, p. 302-315.
- WASICKY (R.). — Ueber neue Digitalisversuche und die Beurteilung und Behandlung der Droge in der Praxis. *Pharm. Monatshefte*, 1920, 1, p. 169-175.
- Ein Beitrag zur Kenntnis der Rolle der Pflanzenglykoside. *Biochem. Zeitschr.*, 1921, 143, p. 1-18.
- WEITZ (R.). — Considérations relatives à l'essai physiologique des médicaments dans les pharmacopées actuelles. *Bull. Soc. Thérap.*, 11 janv. 1928, (nouv. s^{ie}), 33, p. 16-24.
- WELDING (W. J.). — Remarques sur la Digitale. *Thèse*, Philadelphie, 1833, et : *Journ. de Pharm.*, 1834, 20, p. 98-100.
- WESTER (D. H.). — Ueber den Mangangehalt einiger Digitalis-Arten aus verschiedenen Gegenden, ... und über den Einfluss einer Mangandüngung. *Ber. d. d. pharm. Gesell.*, 1920, 30, p. 376-381.
- WINDAUS (A.) et SCHNECKENBURGER (A.). — Ueber Gitonin, ein neues Digitalis-Glykosid. *Ber. d. d. chem. Gesell.*, 1913, 46, p. 2628-2633.
- WINDAUS (A.). — Ueber Digitalis. *Nachrichten der Gesell. der Wissensch. zu Göttingen, Math.-physik. Klasse*, séance du 20 juillet 1928.
- WITHERING. — An account of the Foxglove and some of its medical use with practical remarks on dropsy. Birmingham, 1775.
- WOLTER (F.). — [Voir TSCHIRCH (A.) et —].
- ZIEGENBEIN (H.). — Wertbestimmung der Digitalisblätter. *Archiv der Pharm.*, 1902, 240, p. 454-470.
- ZWILLINGER (E.). — [Voir HIMMELBAUR (W.) et —].
- X***. — Digitalis Glucosides and allied Drugs. *Merck's Annual Report*, 1911, 25, p. 31-53, in : *Amer. Journ. of Pharm.*, 1913, 83, p. 26-46.
- X***. — Titration des feuilles de Digitale. *Bull. Sc. pharmacol.*, 1920, 27, p. 154-156 part. profess.
- X***. — Per la protezione della digitale. *L'Italia forestale*, 1925, n° 3, in : *Boll. chim. farm.*, Roma, 1925, 64, p. 222.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.	9
CHAPITRE I. — Le genre <i>Digitalis</i>	15
CHAPITRE II. — Valeur et utilisation de diverses espèces. . . .	20
CHAPITRE III. — Culture de la Digitale pourpre.	
Considérations générales. Historique.	28
Soins culturaux.	39
Influence des engrais.	41
CHAPITRE IV. — Expériences personnelles de culture.	
a). Le terrain.	45
b). Les races.	48
c). Le choix des engrais.	49
Essais de 1928.	50
Essais de 1929.	54
Essais de 1930.	59
CHAPITRE V. — Etude de la valeur des Digitales. Les méthodes d'essais.	67
a). Méthodes chimiques.	67
b). Méthodes biologiques.	71
c). Préparation et conservation de la drogue en vue des essais.	72
CHAPITRE VI. — Détermination de la valeur des Digitales. Résul- tats obtenus.	76
CHAPITRE VII. — Préparation de la feuille et de la poudre offi- cinales.	80
CONCLUSIONS GÉNÉRALES.	83
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.	87

